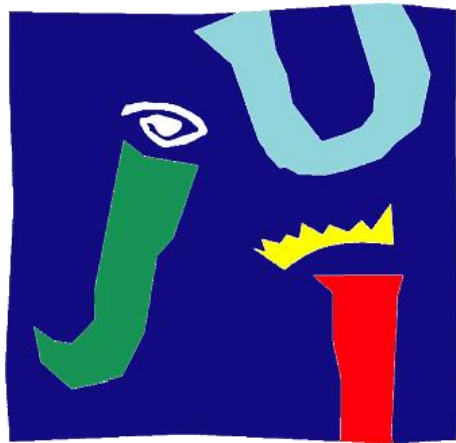


# **AFECTACIÓN DE LA SENSIBILIDAD QUÍMICA EN PACIENTES CON COVID-19.**

**Autora: Beatriz Mollá Álamo.**

**Tutor: Francisco Eliseo Olucha Bordonau.**



**UNIVERSITAT  
JAUME I**

Facultad de ciencias de la Salud. Grado en Medicina. Castellón de la Plana, 15 de Junio de 2021.



## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG: AFECTACIÓN DE LA SENSIBILIDAD QUÍMICA EN PACIENTES CON COVID-19.**

**ALUMNO/A:** Beatriz Mollá Álamo

**DNI:** 73099031V

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Francisco Eliseo Olucha Bordonau

**FRANCISCO  
ELISEO|  
OLUCHA|  
BORDONAU**

Firmado digitalmente  
por FRANCISCO ELISEO|  
OLUCHA|BORDONAU  
Fecha: 2021.06.15  
13:08:10 +02'00'

Fdo (Tutor/a): .....

## ÍNDICE.

RESUMEN.....	5
ABSTRACT. ....	5
EXTENDED SUMMARY. ....	6
LISTADO DE ABREVIATURAS. ....	8
INTRODUCCIÓN. ....	9
SARS-COV2.....	9
Presentación clínica y síntomas:.....	9
Mecanismos de infección: .....	10
Patobiología de la neuroinvasión del SARS-Cov2.....	10
Propagación viral trans-sináptica. ....	10
Propagación por barrera hemato-encefálica. ....	11
Receptores ACE-2 .....	11
Fisiología de ACE 2.....	11
Distribución tisular de ACE-2.....	12
Interacción entre ACE-2 y SARS-Cov2.....	12
Otros receptores posiblemente implicados. ....	13
Hipótesis .....	13
Objetivos.....	13
Justificación .....	13
MÉTODOS .....	15
Estrategia de búsqueda de artículos. ....	15
Criterios de selección de los estudios. ....	16
Extracción de datos. ....	20
Evaluación de la calidad.....	20
Medidas de los resultados.....	22
RESULTADOS.....	29

Síntesis de los hallazgos más destacables ordenados cronológicamente. ....	29
DISCUSIÓN. ....	40
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA .....	47
ANEXOS.....	51

## RESUMEN.

La epidemia global o pandemia por SARS-Cov2 y su manifestación clínica covid-19 han evidenciado una crisis sanitaria mundial. El conocimiento sobre el funcionamiento, los mecanismos de infección y las alteraciones patológicas ocasionadas por la infección son objeto de un profundo estudio que ha evidenciado la falta de datos previos sobre esta patología. Este conocimiento podría preparar los sistemas sanitarios para hacer frente a otras posibles crisis epidemiológicas similares en el futuro. Por ejemplo, se ha demostrado que el SARS-Cov2 utiliza los receptores ACE-2 para invadir las células, otros receptores podrían ser utilizados por nuevas cepas patógenas con similares resultados. Estos receptores se encuentran presentes en el epitelio tanto olfativo como gustativo. Esta podría ser la vía de entrada en el sistema nervioso, produciendo anosmia y ageusia como manifestaciones neurológicas características. Por otra parte, la reacción del sistema inmunitario podría afectar al sistema nervioso central a través de procesos neuroinflamatorios que podrían enmascarar efectos neurológicos directos de la infección. En esta revisión sistemática se pretende demostrar, utilizando los artículos más relevantes en este campo, la correlación que puede haber entre los síntomas neurológicos más destacables y la severidad de la infección respiratoria que se produce. Los datos publicados sugieren que la investigación en esta línea podría llevar a la pronta clasificación de gravedad de la infección y por ende el ahorro o disposición de recursos necesarios para el paciente.

## ABSTRACT.

The global epidemic or pandemic by SARS-Cov2 and its clinical manifestation covid-19 have evidenced a global health crisis. The knowledge about the spreading, the mechanisms of infection and the pathological alterations caused by the infection are the object of an in-depth study that have shown the lack of previous data on this pathology. This knowledge could prepare the health systems to face other possible similar epidemiological crises in the future. For example, SARS-Cov2 has been shown to use ACE-2 receptors to invade cells, other receptors could be used by similar pathogens to produce similar outcomes. These receptors are present in both the olfactory and taste epithelium. This could be the pathway for entering into the nervous system, producing anosmia and ageusia as characteristic neurological manifestations. On the other hand, the reaction of the immune system could affect the central nervous system through neuroinflammatory processes that could mask direct neurological effects of the infection. This systematic review is aimed at demonstrating the correlation that may exist between the most notable neurological symptoms and the severity of the respiratory infection that occurs by analyzing the most relevant articles in this field. The published data suggest that research in this line could lead to an earlier classification of the severity of the infection and therefore the saving or provision of necessary resources for the patient.

## EXTENDED SUMMARY.

**Introduction:** The SARS-Cov2 infection also known as Covid-19 disease has had a great global impact. It has caused a pandemic and a global sanitary crisis. The SARS-Cov2 virus was first identified in Wuhan, China, in 2019. It belongs to the Coronaviridae family and Betacoronavirus subfamily. It shares some genomic features with the SARS-Cov-1 and MERS viruses. It has four structural proteins: spike (S), envelope (E), membrane (M) and nucleocapsid (N). These four proteins are key for the virus's entrance to the host cell. The spike contains a receptor binding domain that allows direct contact with angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) where the target is proteolytically cleaved by cellular cathepsin L and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2). Once the virus's genome is released in the cell's cytosol the replicative proteins are translated. These proteins rearrange components of the endoplasmic reticulum to produce double membrane vesicles that facilitate viral RNA replication that are translated into accessory and structural proteins which promote the assembly and spread of viral particles to other cells. Angiotensin converting enzyme (ACE 2) is the functional receptor for SARS-Cov 2 so it plays a crucial role in the pathogenesis as it is a gateway to human cells for the virus. ACE 2 is highly expressed in pulmonary alveolar epithelial cells. In addition, it is also present in the basal epithelial layer of the skin and in the nasal and oral mucosae. The presence of receptors that serve as an entry pathway for SARS-Cov2 in sensory cells exposed in epithelium could be the origin of the neurological symptoms associated with the disease.

**Objective:** The objective of this work is to carry out a bibliographic review that integrates some of the neurological symptoms which are anosmia and ageusia symptoms produced by SARS-Cov2 with the development of respiratory failure or greater severity. In this review, we intend to see the prevalence and frequency of olfactory and gustatory alterations and analyze the putative correlation between these and the severity of the disease. In addition, it has been studied the correlation of the emergence of these symptoms with the recovery time of patients. Finally, it is pursued the relationship between the affection of smell and taste and the possible neurological affection with the consequent worsening of the patient's condition.

**Methods:** During December 2020 and May 2021 a literature research was performed using keyword combinations such as "anosmia", "ageusia", "SARS-Cov2" and "Covid-19" in the PubMed database. We selected the studies using the following criteria. Inclusion criteria were studies conducted in humans, studies published from 2015-2021, studies with no specific age range, experimental, cohort and observational studies, studies published in English and/or Spanish, and lastly, studies with the text of the full and original article. Exclusion criteria were applied for systematic reviews and meta-analyzes that spoke of only one of the two symptoms, studies of isolated cases,

studies with less than 50 patients and studies that could not be grouped into the different blocks of work. After that, for each study an evaluation was carried out using the *Journal Citation Report (JCR)*, one of the quality indicators best known and valued by the evaluation bodies of research activity. Then, information was extracted from each article: Author, date, country; title, journal, reference, pages; nº patients, losses, mean age; type of study; objectives; results; risk of bias and limitations and conclusions. Then, we used the criteria SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) criteria for cohort and case-control studies and National Heart, Lung and Blood Institute (NIH) quality criteria for cross-sectional studies. Application of SIGN criteria has allowed us to evaluate the methodological quality, to classify scientific evidence and to determine the degree of the recommendations

Results: 15 cohort studies were included in this review. No experimental studies were found. The articles were divided into three work blocks for an easier comparison. The first block was composed of two studies assessing hospital mortality with the presence of anosmia and ageusia. The second block contained eleven articles assessing mild symptomatology with the presence of chemosensitive alterations. Finally, the third block was composed of two papers showing severe symptomatology related to anosmia and ageusia. The two studies that investigated hospital mortality concluded that the mortality was lower in patients that presented anosmia and/or ageusia. In the studies of severe symptomatology, it was seen that there is an underdiagnosis of chemosensitive alterations in those patients, meaning that the supposed correlation previously found between mild symptomatology and chemosensitive alterations might not be correct. The eleven studies that investigated mild symptomatology in relation to anosmia and ageusia found that the prevalence of chemosensitive dysfunctions is high in patients considered asymptomatic, also they were prevalent symptoms in patients with a mild disease.

Conclusion: In the present review it has been seen that there is a relationship between the presence of chemosensitive alterations and SARS-Cov2 infection and that they should be used as symptoms to recognize for early isolation of patients because it is the only form of presentation of infection in some supposedly asymptomatic patients. Furthermore, it has not been possible to determine with complete certainty whether there is a relationship between the presence of anosmia and/or ageusia and the severity of the disease due to SARS-Cov2 infection. Since almost all the included studies were retrospective, there may be a selection bias in the study population in all of them. Thus, a prospective study should be carried out with follow-up of all patients, including those who were who are admitted to the hospital to find an unequivocal relationship between chemosensory deficits and severity and evolution of the illness.

## LISTADO DE ABREVIATURAS.

Sars: severe acute respiratory syndrome. Cov: coronavirus. Mers: middle east respiratory syndrome.

Covid-19: SARS-Cov2. ARN: Acido ribonucleico. RAAS: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.



## INTRODUCCIÓN.

### **SARS-COV2**

El virus SARS-Cov2 fue identificado inicialmente en 2019 en Wuhan, China(1). Pertenece a la familia de Coronaviridae, y a la subfamilia de Betacoronavirus (2), comparte el 80% del genoma del conocido SARS-Cov y aproximadamente un 50% del MERS-Cov. Está compuesto por un ARN monocatenario de sentido positivo. El genoma del SARS-Cov2 lleva la información de 16 proteínas no estructurales que forman el complejo de replicación. Por otro lado, tiene nueve proteínas accesorias y cuatro proteínas estructurales: espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). La espiga media la entrada a la célula hospedadora, para ello, tiene un dominio de unión de receptor que permite el contacto directo con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) donde la diana está proteolíticamente escindida por catepsina L celular y proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2). En caso de que no haya TMPRSS2, las espigas se activan también por la catepsina L. Una vez el material genético es liberado en el citosol de la célula hospedadora, se traducen las proteínas replicativas que reordenan componentes del retículo endoplásmico a vesículas con doble membrana. Este proceso facilita la replicación viral de ARN que se traduce a proteínas accesorias y estructurales, las cuales facilitan el ensamblaje y distribución de partículas víricas a otras células(1,3).

El SARS-Cov 2 ha demostrado ser mas letal que sus predecesores MERS y SARS, los cuales fueron responsables de menos de 2000 muertes (2).

#### **Presentación clínica y síntomas:**

El tiempo de incubación es variable y los síntomas pueden tardar en aparecer desde dos días a dos semanas. Se manifiesta principalmente como una enfermedad respiratoria que puede acompañarse de manifestaciones gastrointestinales(1). La gravedad de la enfermedad puede variar de una enfermedad con síntomas respiratorios leves hasta un síndrome de dificultad respiratoria grave (SDRA)(2). El covid-19 suele presentarse con mayor frecuencia como una neumonía, con signos y síntomas asociados entre los que se incluyen fiebre, tos seca y disnea, así como cambios radiológicos característicos de rápida evolución con opacidades pulmonares bilaterales. Otros síntomas no graves pueden ser la aparición de rinorrea, dolor de garganta, diarrea, vómitos, anosmia y ageusia(1). Debido a estos síntomas y a que se han visto efectos secundarios neurológicos después de la infección por covid, se ha planteado y estudiado el posible neurotropismo del virus(2).

El SARS-Cov-2 da una variedad de síntomas neurológicos entre los que se incluyen la alteración de la conciencia, dolor de cabeza, ictus y síntomas del músculo esquelético como ataxia, lo que sugiere la participación tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP)(2). Aunque los síntomas más comunes son la anosmia y ageusia(2) Son manifestaciones de

afectación del sistema nervioso periférico que también se han visto como síntomas de otros coronavirus(2). La anosmia se define como la pérdida total de olfato y la hiposmia como la pérdida parcial de este. La ageusia es la pérdida del sentido del gusto y la hipogeusia es la pérdida parcial de este sentido(4).

Estos síntomas aparecen de manera repentina y por lo general no suelen ir acompañados de síntomas o secreciones nasales excesivas. Se ha observado que se suelen presentar principalmente en individuos asintomáticos, paucisintomáticos o como presentación inicial de la enfermedad(4).

La mayoría de los pacientes recuperan gradualmente el sentido del gusto y del olfato a medida que se recuperan de la infección por SARS-Cov2(4).

### **Mecanismos de infección:**

El SARS-Cov2 se transmite por gotas respiratorias primariamente pero también puede transmitirse por aerosoles, contacto directo con superficies contaminadas llamadas fomites y se han reportado casos de transmisión fecal-oral. Además, hay evidencia de transmisión asintomática o pre-sintomática a diferencia de la dinámica de transmisión del SARS-Cov(1,5), estos serían los responsables de la potencial transmisión masiva del virus (2). El número de reproducción básico ( $R_0$ ) es  $\sim 2.2$ , basado en el seguimiento temprano de casos durante el comienzo de la pandemia, con un tiempo de duplicación de 5 días. Se ha visto que el SARS-Cov2 tiene la capacidad de colonizar y replicarse en la garganta en estadios tempranos de infección (1).

Además de afectar al sistema respiratorio se ha visto que también afecta otros órganos, incluyendo el sistema nervioso (6).

Hay varias hipótesis de entrada directa al SNC. La primera es mediante la infección del neuroepitelio olfatorio y su propagación a través de los axones hasta los bulbos olfativos. Otra posible vía de entrada sería la ruta hematógena, donde debido a la presencia del virus en la circulación general y la disminución de velocidad del flujo de sangre favorecen el contacto entre el virus y los receptores ACE2 expresados en el epitelio vascular(6).

### **Patobiología de la neuroinvasión del SARS-Cov2.**

#### *Propagación viral trans-sináptica.*

Se ha visto en varios virus como el HCoV-OC43 o HEV67. Para la propagación inter- e intra- neuronal de virus neurotrópicos, los microtúbulos axonales facilitan el movimiento a lo largo de los axones de manera anterógrada o retrograda. Se han reportado casos de pérdida del olfato (anosmia) y del gusto (ageusia) con o sin invasión del sistema respiratorio. La entrada directa del SARS-Cov2 por el nervio olfatorio es una ruta potencial de entrada (6).

Los mecanismos moleculares que se involucran en la invasión celular de SARS-Cov2 están relacionados con la capacidad del virus a unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El sistema nervioso central (SNC) es una diana potencial dado que los receptores ACE2 se encuentran altamente expresados. Se ha descrito la presencia de estos receptores en múltiples regiones del cerebro humano y de ratón, incluyendo el cortex cingular posterior, la corteza motora, la sustancia nigra, los ventrículos, el bulbo olfatorio, la circunvolución temporal medial, el núcleo del tracto solitario, la medula ventrolateral, el núcleo dorsal del nervio vago, y en todos los tipos celulares clave del SNC incluyendo neuronas, astrocitos, microglia y oligodendrocitos (3).

#### *Propagación por barrera hemato-encefálica.*

La propagación de la infección por las células endoteliales se debe a la presencia de los receptores ACE2. Una vez el virus consigue entrar, se integra con las células que presentan estos receptores y es capaz de reproducirse y diseminarse. Otra posible vía de entrada es mediante el paso de leucocitos infectados por la barrera hemato-encefálica. Este mecanismo de entrada se ha demostrado en el caso del virus de la inmunodeficiencia humana y de SARS-Cov-1 (6). En la siguiente imagen podemos ver las posibles vías de entrada al sistema nervioso y sus posibles consecuencias. Como se puede comprobar todas las vías de propagación descritas acaban en el lóbulo frontal o en el tronco encefálico. Esto puede llevar a la agitación, confusión o fallo respiratorio.

### **Receptores ACE-2**

ACE 2 es el receptor funcional del SARS-Cov2. La ACE-2 juega un papel crucial en la patogénesis ya que es una puerta de entrada a las células humanas para el virus. El SARS-Cov2 es más patogénico, por lo menos en parte, por su mayor afinidad en la unión a ACE-2 de 10 a 20 veces respecto a otros virus de la misma familia. Esta unión conduce a la entrada en la célula hospedadora por la interacción de la proteína S por parte de la proteasa TMPRSS2 de la célula(3).

#### **Fisiología de ACE 2.**

ACE 2 es una isoforma de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y juega un papel principal en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que participa en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis electrolítica. La ACE es una de las enzimas que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II. La angiotensina II es el principal componente activo RAAS. Los principales efectos de la angiotensina II incluyen vasoconstricción, reabsorción de sodio y excreción de potasio a nivel renal, síntesis de aldosterona, aumento de la presión arterial e inducción de las vías inflamatorias y pro-fibróticas. La ACE 2 escinde la Angiotensina II, hidrolizándola a angiotensina [1-7] que tiene un efecto vasodilatador, anti-inflamatorio y anti-fibrótico a través de la unión con el

receptor Mas. Además, ACE 2 escinde la angiotensina I a angiotensina [1-9] que se puede volver a convertir en angiotensina [1-7] por la ACE, aunque este mecanismo suele tener menor importancia fisiológica(3).

Por ello, la ACE 2 contrarresta funcionalmente el papel fisiológico de la ACE, y los efectos eventuales de la activación del RAAS dependen del equilibrio tisular ACE/ACE2, que determina la disponibilidad de diferentes péptidos de angiotensina y, por lo tanto, el equilibrio entre las vías pro-inflamatorias y pro-fibróticas y anti-inflamatorias y anti-fibróticas.(3,7) Este equilibrio puede verse afectado por muchos factores incluyendo el bloqueo farmacológico del RAAS en enfermedades severas. Además, hay varios factores dietéticos para desequilibrios metabólicos como una alta ingesta de sodio, de grasas y de fructosa que cambian el equilibrio de ACE/ACE 2 hacia estados pro-inflamatorios y pro-fibróticos. (3)

Aparte de sus funciones en el RAAS, la ACE 2 orchestra el metabolismo de bradiquinina en los pulmones inactivando des-Arg<sup>9</sup> bradiquinina que es un ligando potente del receptor de bradiquinina tipo 1 (B1). Esta inactivación inhibe, así, los efectos como la vasodilatación y la elevación de la permeabilidad vascular. En el tracto gastrointestinal, la ACE 2 es un regulador clave para la homeostasis de aminoácidos de la dieta, expresión de péptidos antimicrobianos, inmunidad local innata y ecología microbiana intestinal. De hecho, el trasplante de microbiota intestinal de ratones con disminución de ACE 2 resultó en mayor propensión a desarrollar colitis severa. (3)

### **Distribución tisular de ACE-2.**

La ACE 2 está altamente expresado en las células epiteliales alveolares pulmonares y en las células epiteliales del intestino delgado, siendo posibles vías de entrada y de transmisión del Sars CoV-2. ACE 2 también se encuentra presente en las células endoteliales vasculares y en las células del músculo liso. Está altamente expresado en el borde en cepillo de las células tubulares proximales del riñón. Además, se encuentra presente en la capa basal epitelial de la piel y en la mucosa nasal y oral. Por otro lado, se encuentra ausente en el tejido linfático y hepatobiliar. Resumiendo, ACE 2 está expresado ampliamente en tejidos humanos, tanto en órganos diana para el SARS-Cov2 y en órganos que juegan un papel que no parece importante o es desconocido en la fisiopatología del Covid-19 (7).

### **Interacción entre ACE-2 y SARS-Cov2.**

Estudios cinéticos han revelado una afinidad de unión de 10-20 veces mayor a ACE2 de SARS-Cov2 respecto a SARS-Cov1. Estos hallazgos podrían explicar parcialmente la transmisibilidad aparentemente más fácil del SARS-CoV2 y que la mayor expresión de ACE-2 puede aportar una mayor susceptibilidad a la entrada del SARS-Cov2 a la célula hospedadora. (7,8)

## **Otros receptores posiblemente implicados.**

Hay que destacar que se están estudiando otras posibles vías de entrada al sistema nervioso como por ejemplo mediante los receptores de neuropilina-1 (NRP1). Estos receptores también se pueden unir a la espiga del SARS-Cov2.(9) Se ha demostrado que el NRP1 está en casi todas las células olfatorias, incluyendo las células madre y las neuronas sensoriales olfatorias (OSN).(10) La unión a estos receptores podría facilitar la entrada en las OSN causando así la pérdida de olfato, la pérdida de células progenitoras y la demora de la recuperación. (9)

La neuropilina está implicada en numerosos procesos fisiológicos incluyendo el desarrollo neuronal, angiogénesis y regulación inmune. El NRP1 se expresa en las células T reguladoras y tiene un efecto inmunosupresor, por lo que la afectación del sistema nervioso podría implicar una supresión de la tormenta de citoquinas que se ha visto en el Covid-19. La producción de células T reguladoras disminuye con la edad, y con la obesidad. (9)

## **Hipótesis**

La presencia de receptores que sirven de vía de entrada para el SARS-Cov2 en células sensoriales expuestas en epitelios podría ser el origen de la afectación neurológica asociada a la enfermedad que afecta a su evolución y producir daños a más largo plazo, además de producir una sintomatología más severa en estos casos. Además, la anosmia y la ageusia podrían ser utilizadas como predictores de la evolución de la enfermedad.

## **Objetivos**

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica que integre algunos de los síntomas neurológicos los cuales son anosmia y ageusia producidos por el SARS-Cov2 con el desarrollo de insuficiencia respiratoria o mayor severidad de los síntomas en los pacientes. Con esta revisión pretendemos ver la prevalencia y la frecuencia de las alteraciones olfatorias y gustativas e intentar ver si hay alguna correlación entre estas disfunciones y la severidad de la enfermedad, además de analizar si puede afectar al tiempo de recuperación de los pacientes. Por otro lado, también se pretende encontrar una correlación entre la afectación del olfato y el gusto y la posible afectación neurológica con el consiguiente empeoramiento del estado del paciente.

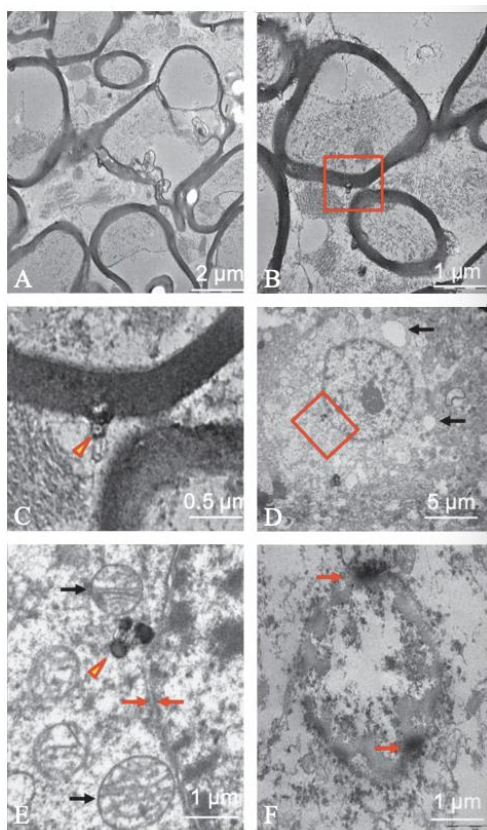
## **Justificación**

El SARS-Cov2 es un virus que se ha instaurado hace relativamente poco tiempo en nuestro medio pero que ha venido para quedarse. En realidad, se ha descubierto mucho de este virus a lo largo del año pero quedan muchas cosas por estudiar y comprender. Es importante conocer cuantos más aspectos posibles de este e intentar comprender su funcionamiento lo mejor posible para poder

prever y prepararnos para los diferentes transcurso en cuanto a la sintomatología se refiere de los pacientes.

Además, es fundamental tener una buena comprensión del funcionamiento de este virus debido a la alta mortalidad que ha presentado y hay mucho desconocimiento sobre la afectación neurológica del virus y sus mecanismos de entrada para producir esto por lo que es necesario conocer y evaluar la evidencia científica existente sobre la asociación entre la anosmia y la ageusia con la severidad de afectación de la enfermedad, para así poder abordar, con un mayor conocimiento, la infección por SARS-Cov2 y sus posibles consecuencias.

Figura 1. Referencia (27).



Las imágenes de microscopía electrónica muestran una evidente infección de los elementos neuronales. Se ha visto en autopsias las primeras pruebas ultraestructurales de la presencia de SARS-Cov2 incluyendo la médula oblongada (A-C); circunvolución del cíngulo (cuerpo calloso) (D, E) y el nervio olfatorio (E). (27). Entre las alteraciones patológicas detalladas se observan (A) inflamación axonal e irregularidades en la vaina de mielina. B) Partículas esféricas con un tamaño sospechoso de partícula vírica con corona (C) en la matriz periférica cerca de la superficie externa de la vaina de mielina. D) Neurona de la circunvolución del cíngulo, en la que se observan fenómenos de autofagia en el citoplasma (marcado con flechas) que sugieren daño celular. E) Magnificación de la zona marcada en D que muestra partículas aparentemente víricas de unos 160nm (flechas). Las flechas negras indican dos mitocondrias bien preservadas, las otras flechas indican

la doble envuelta nuclear típica de la neurona. La buena preservación de los orgánulos muestra unos métodos de fijación y colección adecuados y sugiere que el daño tisular está relacionado con la infección viral. F) Daño severo del tejido del nervio olfatorio: la estructura oval es difícil de identificar, y está caracterizada por un fenómeno extenso de autofagia con marcados agregados periféricos electrodensos (flechas).(27) Todo esto muestra que si que hay una invasión del sistema nervioso central por parte del SARS-Cov2.

## MÉTODOS

Con el objetivo de poder contestar a las cuestiones planteadas, se ha llevado a cabo una revisión integradora de la bibliografía con la que pretende agrupar y sintetizar la evidencia existente para obtener el suficiente conocimiento y alcanzar los objetivos propuestos. La siguiente metodología fue realizada siguiendo las guías PRISMA.

Se realizó una búsqueda sistemática en PUBMED y MEDLINE de los artículos científicos necesarios entre diciembre y Mayo de 2021.

### **Estrategia de búsqueda de artículos.**

Primero se establecieron distintas palabras clave que se utilizarían posteriormente en la búsqueda, teniendo en cuenta las variables de exposición y de resultado y la población que queríamos estudiar que en nuestro caso era la población general. La estrategia de búsqueda electrónica se realizó a través de los términos MESH (Medical subject headings) con sus correspondientes palabras clave, pero incluyendo las palabras clave vinculadas a estos términos con el fin de obtener la búsqueda lo más amplia posible. Se hizo esto debido a que no todos los artículos están etiquetados apropiadamente o porque hay diferentes maneras de describir las palabras clave. Por esta razón, hay palabras iguales que se repiten tanto en término MeSH como en texto libre. De este modo, se busca tanto en el título como en el resumen.

Se llevó a cabo una estrategia de búsqueda mediante la combinación de estos términos, haciendo uso de los operadores booleanos “AND” y “OR”, combinándolos entre sí para poder encontrar la mayor cantidad de artículos relacionados con el tema a tratar. Se utilizó el conector “AND” para aumentar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda, mientras que “OR” fue usado para unir aquellos descriptores con significados similares.

Esta relación entre las distintas palabras clave y los distintos operadores booleanos conformaron nuestra búsqueda: (((((((("COVID-19"[Title/Abstract]) OR "COVID-19"[Mesh]) OR "SARS-Cov2"[Title/Abstract]) OR "SARS-Cov2"[Mesh]) AND "Anosmia"[Title/Abstract]) OR "Anosmia"[Mesh]) AND "Ageusia"[Title/abstract]) OR "Ageusia"[Mesh] donde obtuvimos 559 artículos.

Después de la búsqueda inicial se revisaron todos los títulos y abstracts, clasificándolos en estudios incluidos y excluidos.

La pregunta PICO que se elaboró fue la siguiente. La población a estudio no fue definida, se buscaron estudios donde incluyesen una población a cualquier edad. La intervención era ver la prevalencia de anosmia y ageusia comparándolo con la población sin infección de SARS-Cov2. El

resultado que buscábamos era ver si la presencia de anosmia y ageusia podía predecir el curso de la infección (más leve o agresiva donde se produjese insuficiencia respiratoria).

## **Criterios de selección de los estudios.**

Criterios de inclusión:

- Estudios realizados en humanos
- Estudios publicados desde el 2021 hasta el 2015
- Estudios sin rango de edad determinado
- Estudios experimentales, cohortes y observacionales
- Estudios publicados en inglés y castellano
- Estudios con el texto del artículo completo y original

Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas y metaanálisis que hablen de solo uno de los dos síntomas
- Estudio de casos aislados
- Estudios con menos de 50 pacientes.
- Estudios que no pudieron ser agrupados en los diferentes bloques del trabajo.

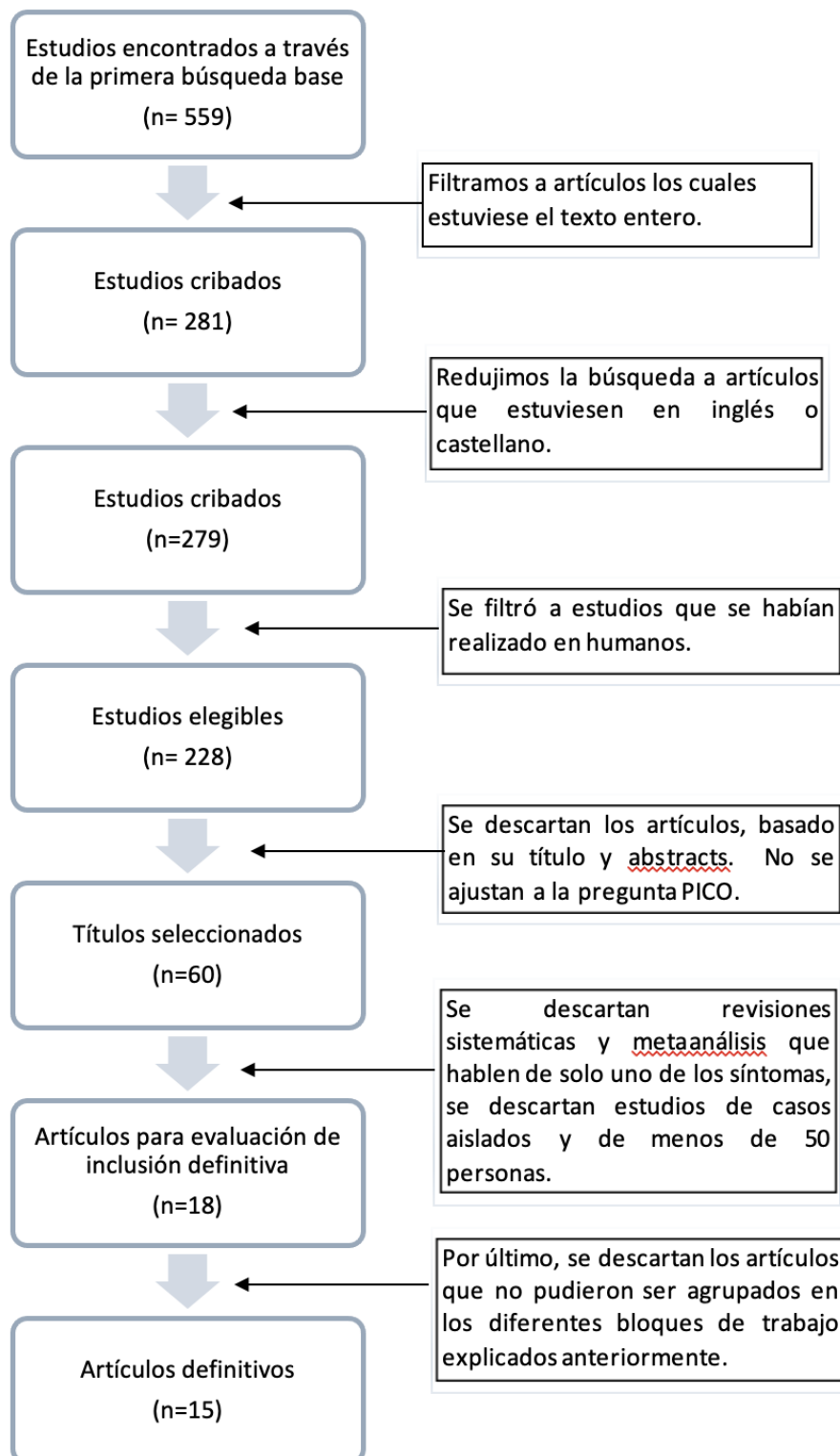
Después de establecer estos criterios se hizo una pre-selección de unos 60 artículos, los cuales fueron seleccionados mediante una exclusión por duplicidad o por ser considerados irrelevantes tras la lectura del abstract. Para la organización de estos artículos utilizamos el Mendeley, un gestor bibliográfico que no permite crear, mantener y organizar las referencias bibliográficas.

Tras la primera lectura de estos artículos nos ubicamos en el tema y consideramos cuales eran los trabajos más relevantes. Se seleccionaron 18 que cumplían todos los criterios de inclusión. De ellos, se descartaron aquellos que no se ajustaban al objetivo de la revisión o no se podían agrupar en los distintos bloques de trabajo. Dichos bloques eran la afectación leve de enfermedad en pacientes con anosmia y ageusia, la afectación severa de pacientes con estos síntomas y la mortalidad hospitalaria en pacientes que presentaban estas alteraciones quimiosensitivas. Los artículos que no se ajustaban a estos grupos de trabajo fueron descartados debido a la dificultad de comparación con el resto de los estudios, finalmente se seleccionaron 15. El resto de los artículos no se desecharon, sino que se mantuvieron para poder ser analizados como referencias adicionales en la elaboración del trabajo.

El proceso de selección puede apreciarse esquemáticamente en el siguiente diagrama de flujo, mostrado en la figura 1.

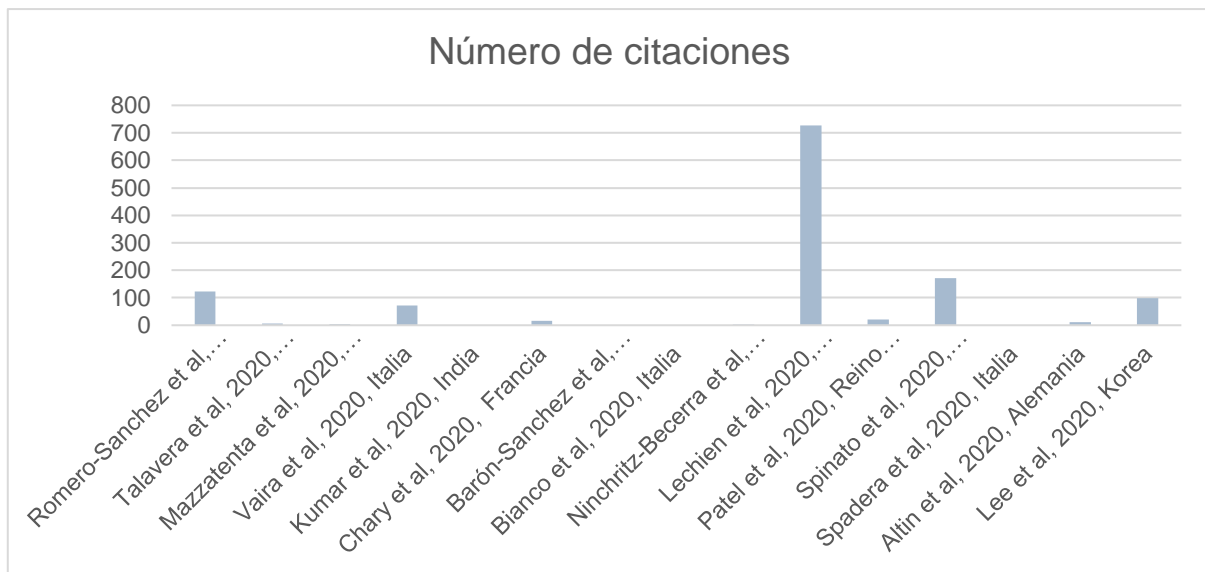


Figura 2. Diagrama de flujo de selección de artículos.



Para poder valorar la calidad de los artículos, en primer lugar analizamos el número de citaciones de cada artículo, mediante el acceso a la base de datos de *Web of Science (WOS)*:

Figura 3. Número de citaciones de los artículos seleccionados.



Después se realizó una evaluación mediante *Journal Citation Report (JCR)*, uno de los indicadores de calidad más conocido y valorado por los organismos de evaluación de la actividad investigadora, nos aporta el Factor de Impacto de una revista en función de las citas recibidas por los artículos publicados y recogidos en la *Web of Science (WOS)*. Muchos de los artículos seleccionados han sido publicados en el último año, pero aparece el Factor de Impacto a 5 años. Este es el resultado de dividir número de citas que ha recibido esa revista en un año dado para los cinco años anteriores por la cantidad de artículos publicados por una revista durante esos cinco años citados. Además, también tenemos que valorar el Factor de Impacto (FI) de la revista en cuestión. Esto se calcula dividiendo el número de citas recibidas en un año por los artículos publicados en los dos años anteriores por el total de artículos publicados en esos dos años.

Figura 4. Ejemplo del cálculo del Factor de Impacto de una revista en el año 2020.

$$FI\ 2020 = \frac{\text{Nº citas en 2020 recibidas por los artículos publicados en 2018 y 2019}}{\text{Total de artículos publicados en 2018 y 2019}}$$

Tabla 1. Posiciones de ranking de los artículos seleccionados.

Autor, Fecha, País	Número de citas	Área	Ranking	Cuartil	Percentil del factor de impacto
Romero-Sanchez et al, 2020, España	122	Neurología clínica	10/204	Q1	8.77
Talavera et al, 2020, España	7	Neurología clínica	76/204	Q2	3.115
Mazzatenta et al, 2020, Italia	3	Medicina, general & interna	29/165	Q1	n/a
Vaira et al, 2020, Italia	72	Otorrinolaringología y cirugía	9/42 67/210	Q1/ Q2	2.538
Kumar et al, 2020, India	0	Otorrinolaringología y pediatría	31/42 97/128	Q3 / Q4	1.241
Chary et al, 2020, Francia	17	Otorrinolaringología	15/42	Q2	1.943
Barón-Sanchez et al, 2020, España	0	Neurología clínica	124/204	Q3	2.283
Bianco et al, 2020, Italia	0	Otorrinolaringología	38/42	Q4	0.859
Ninchritz-Becerra et al, 2020, España	1	Medicina, general & interna	87/165	Q3	1.635
Lechien et al, 2020, Alemania	727	Otorrinolaringología	19/42	Q2	1.809
Patel et al, 2020, Reino Unido	20	Enfermedades infecciosas y microbiología	4/92 15/136	Q1 / Q1	7.117
Spinato et al, 2020, Estados Unidos	172	Medicina, general & interna	3/165	Q1	45.54
Spadera et al, 2020, Italia	721023 (revista)	Otorrinolaringología	n/a	Q4	n/a
Altin et al, 2020, Alemania	12	Otorrinolaringología	19/42	Q2	1.809
Lee et al, 2020, Korea	98	Medicina, general & interna	82/165	Q2	1.705

Tabla 2. Referencias obtenidas con los criterios de búsqueda.

Autor, Fecha, País	Revista	Total de citas	FI de la revista	FI sin autocitas	FI a 5 años	Índice de inmediatez	Ítems citables	Vida media de citas recibidas	Vida media de citas realizadas	Puntuación de influencia del artículo	% de artículos en ítems citables	Percentil promedio de JIP
Romero-Sanchez et al, 2020, España	Clinical neurology	90213	8.770	8.260	8.899	2.111	532	11.2	7.0	3.134	93.42	95.343
Talavera et al, 2020, España	Elsevier	18170	3.115	2.980	2.778	0.729	291	9.0	7.7	0.766	86.25	58.058
Mazzatenta et al, 2020, Italia	Frontiers in medicine	3034	3.9	3.849	n/a	0.498	285	2.1	6.7	n/a	56.84	82.727
Vaira et al, 2020, Italia	Wiley	12365	2.538	2.262	2.816	0.587	509	6.8	7.5	0.761	88.61	74.048
Kumar et al, 2020, India	Elsevier Ireland	8247	1.241	1.050	1.444	0.319	467	7.3	9.7	0.367	89.29	25.995
Chary et al, 2020, Francia	Sage publications inc	3439	1.943	1.742	2.029	0.944	90	8.6	7.7	0.537	80.00	65.476
Barón-Sanchez et al, 2020, España	Elsevier España	1280	2.283	2.217	2.374	0.839	56	4.9	9.7	0.538	67.86	39.461
Bianco et al, 2020, Italia	Sage publications inc	1623	0.859	0.832	1.149	0.133	98	13.2	10.3	0.292	90.82	10.714
Ninchritz-Becerra et al, 2020, España	Elsevier España	2605	1.635	1.510	1.329	0.481	106	9.7	6.3	0.278	76.42	47.576
Lechien et al, 2020, Alemania	Springer	8542	1.809	1.673	1.752	0.357	434	5.9	8.7	0.493	90.55	55.952
Patel et al, 2020, Reino Unido	Elsevier Sci	19393	7.117	6.700	6.620	2.293	256	6.2	5.9	2.256	73.05	92.767
Spinato et al, 2020, Estados Unidos	Ammer medical association	158632	45.540	44.379	47.677	3.545	200	10.0	5.3	21.694	78	98.485
Spadera et al, 2020, Italia	European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	8542	1.809	1.673	1.752	0.357	434	5.9	8.7	0.493	90.55	55.952
Altin et al, 2020, Alemania	Springer	8542	1.809	1.673	1.752	0.357	434	5.9	8.7	0.493	90.55	55.952
Lee et al, 2020, Korea	Korean acad medical sciences	6359	1.705	1.587	1.892	0.526	232	6.6	8.2	0.474	96.55	50.606

## **Extracción de datos.**

Tras la elección de los artículos en base a los criterios establecidos se elaboró una tabla para facilitar la extracción de información de cada uno de los estudios elegidos, que recoge los siguientes aspectos que describo:

- Autor, fecha, país: El autor principal, el año de publicación y el país donde se ha desarrollado el estudio.
- Título, revista, referencia, páginas: El título del artículo, la revista que lo publicó por primera vez, la referencia y el número de páginas.
- Nº pacientes, pérdidas, edad media: El número de pacientes en el estudio, el número de pacientes que no completaron el estudio, ya sea por muerte, por imposibilidad de seguimiento o por no cumplir criterios para continuar en el programa de estudio y la edad media de estos pacientes.
- Tipo de estudio: tipo de estudio según la clasificación del Manual de Epidemiología y Salud Pública para grados de ciencias de la salud.
- Objetivos: Los objetivos planteados en cada uno de los estudios realizados.
- Resultados: Es la síntesis de manera descriptiva de los resultados en cada uno de los estudios. También se comentan algunos efectos observados accidentalmente en ocasiones.
- Riesgo de sesgo y limitaciones: Valoración global del riesgo de errores sistemáticos cometidos en cada uno de los estudios y las limitaciones que han presentado, ya que son estudios muy recientes y hechos en muy poco tiempo por lo que hay que tenerlo en cuenta.
- Conclusión: La conclusión de cada estudio.

## **Evaluación de la calidad.**

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizamos los criterios SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) para los estudios de cohortes y casos y controles y los criterios de calidad de National Heart, Lung and Blood Institute (NIH) para los estudios transversales, que consiste en un checklist que es un listado de criterios que puede cumplir o no, a la que sometimos a cada uno de los estudios que conforman nuestra revisión. En esta lista de verificación (ver Anexo) se tienen en cuenta potenciales sesgos que podrían afectar a la selección de sujetos o la recogida de resultados o su evaluación. Los posibles sesgos que se examinan con este método son el sesgo de selección, el sesgo de ejecución, el sesgo por abandono o pérdida de seguimiento, el sesgo de detección y el sesgo de confusión. A partir del análisis de posibles sesgos encontrados en los estudios incluidos se elaboró

una tabla que refleja el grado de riesgo de sesgo, en la que si el riesgo es bajo aparece marcado de color verde y con el signo +, si es moderado se muestra con el color naranja y marcado con +/- mientras que si el riesgo es alto aparece señalado en color rojo y con el signo -. En los casos en los que el sesgo no se pudo determinar se marcó con amarillo y símbolo de interrogación (?). Esta tabla se encuentra en resultados.

En base al análisis de sesgos los artículos fueron clasificados en tres categorías: alta calidad, aceptable y no aceptable.

También determinamos el nivel de evidencia científica, así como el grado de recomendación según los propios criterios del SIGN que se ve en las siguientes tablas.

Tabla 3. Propuesta del SIGN para niveles de evidencia de los estudios.

NIVELES DE EVIDENCIA	
<b>1++</b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
<b>1+</b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
<b>1-</b>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
<b>2++</b>	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2+</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con un bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
<b>4</b>	Opinión de expertos

Tabla 4. Propuesta del SIGN para grados de recomendación de los estudios.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES	
<b>A</b>	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
<b>B</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+.
<b>C</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++.
<b>D</b>	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.

## Medidas de los resultados.

En Romero-Sánchez et al (2020)(11) se distribuyeron los pacientes Covid-19 en un grupo severo y uno no severo según el *2007 Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Criteria*. También se tuvo en cuenta la fase clínica de la enfermedad respecto a la aparición de los síntomas. A partir de ahí recogieron los síntomas que se presentaron en cada caso dividiéndolos en síntomas neurológicos no específicos, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema nervioso periférico, miopatías y eventos desmielinizantes. Se obtuvieron también resultados de laboratorio clave y placas de rx para ver si había afectación pulmonar. Finalmente, se hizo un análisis estadístico utilizando el software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

En Talavera et al (2020)(12) se incluyeron todos los pacientes que cumplían los siguientes criterios: 1) tenían Covid-19 confirmado por pruebas de laboratorio; 2) estaban hospitalizados; 3) tenían mínimo 18 años. Se recolectó información de los registros médicos, incluyendo atención primaria, departamento de emergencias y hospitalización. Se les preguntó por la presencia de anosmia y sobre su capacidad olfatoria ya que ningún paciente estaba intubado en el momento de recogida de datos. De acuerdo con el protocolo, todo paciente con sospecha de Covid-19 tenía un de cada dos días desde el primer contacto hasta la resolución de los síntomas. En estos casos, en los que la anosmia no se había descrito, fueron contactados por teléfono después y fueron entrevistados. La información fue extraída de acuerdo con un protocolo predefinido por los neurólogos envueltos en el tratamiento de

los pacientes con Covid-19. El seguimiento de los pacientes incluyó un mínimo de 20 días desde la hospitalización. Se recogieron muchas variables, se recogieron radiografías de tórax y parámetros de laboratorio. Los datos incompletos se gestionaron mediante un análisis de caso completo. Se hizo un análisis estadístico utilizando el *tatistical Package for the Social Sciences* (SPSS versión 26).

En Mazzatenta et al (2020), (13), se evaluó el olfato y el gusto de 100 pacientes con infección por SARS-Cov2 severa y con asistencia ventilatoria u oxigenoterapia. La infección fue confirmada en los pacientes por PCR. Se les clasificó en severos si presentaban criterios establecidos de Covid-19 severo por la OMS. El control grupo era de pacientes no hospitalizados Covid-19 negativos, seleccionando a propósito controles positivos que eran sujetos con fallo renal en diálisis que presentan alteraciones del olfato y gusto, y controles negativos que eran sujetos sanos reclutados entre estudiantes de medicina y enfermería. Se utilizó un cuestionario simple donde se preguntaba si notaban el olor y el sabor de las cosas, y se les hizo un test olfatorio y gustatorio mediante la utilización del Umbral inteligente olfativo de cuatro elementos disponible (*O.S.T test Asteria Healthcare*) basado en el test de umbral *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)*, el test umbral de fenotipo de edad de la población italiana y una prueba de sabor supra umbral casero de dos elementos desechables (0.5g/ml sacarosa y 0.5g/ml de cloruro sódico). El OST consiste en una escala logarítmica de n-butanol para evaluar una respuesta positiva donde el verde está considerado como normosmia, amarilla para hiposmia, rojo para hiposmia severa y por última sin respuesta que significa anosmia. El vial blanco sin olor es el control negativo. La prueba del gusto consiste en una banda de sabor adsorbido de 200ul de solución colocado en el medio anterior de la lengua. El paciente debe responder el gusto y sabor percibido con un si o no señalando la palabra en el cuadro de respuesta. El grupo de control negativo se utilizó para fiabilidad. Se utilizó una elaboración estadística, fiabilidad test-retest, correlación de Pearson, MANOVA y ANOVA de una vía, con el nivel  $\alpha$  establecido en 0.05;  $p < 0.05$  se consideró significativo. Se utilizaron softwares estadísticos para el análisis de los datos obtenidos.

En Vaira et al (2020) (14), se evaluó de manera objetiva las funciones olfatorias y gustativas en dos grupos de pacientes: el grupo de cuarentena domiciliaria y el grupo de pacientes hospitalizados, en ambos grupos la infección por SARS-Cov2 fue confirmada por PCR. Los pacientes en cuarentena domiciliaria fueron contactados por teléfono y se les pidió que obtuviesen todos los materiales necesarios para una correcta ejecución de la prueba. El umbral olfativo se determinó utilizando nueve soluciones con incrementada concentración de etil-alcohol. El alcohol etílico tiene un umbral olfativo 10 veces menor que el alcohol N-butílico; por lo tanto, se le pidió al paciente que preparara una solución al 40% en 100 mL de agua (botella 0) usando una jeringa o un recipiente graduado. En los siguientes frascos (del 1 al 8), los pacientes diluyeron una parte de la solución anterior con dos partes de agua, obteniendo así soluciones con las consiguientes diluciones 1: 3. Finalmente, una botella de

control se llenó solo con agua. La prueba se realizó pidiendo al paciente que huela la botella que contiene alcohol, comenzando por la menos concentrada (botella 8), informando si encontraba alguna diferencia en comparación con la botella de control. En caso de respuesta negativa, el examen continuó con la consiguiente botella. La prueba discriminativa se realizó pidiendo a los pacientes que encontrasen odorantes de uso común. Así el sujeto olió un odorante para cada uno de los siete grupos aportando una evaluación de la habilidad discriminativa desde 0 (no discriminación) hasta 10 (discriminación normal). La puntuación discriminatoria fue obtenida mediante la media de las calificaciones de los siete odorante. El grupo A eran naranja, limón u otros cítricos; el grupo B eran pimienta, romero, salvia o laurel; el grupo C era jabón de Marsella o jabón neutral; el grupo D eran vinos u otras bebidas alcohólicas; el grupo E era chocolate, nutella o café; y por último el grupo F que era Vicks Vaporub, pasta de dientes de menta o enjuague bucal. Finalmente, la funcionalidad gustativa se evaluó para cada uno de los gustos primarios por soluciones preparadas por el paciente. Se les indicó que prepararan una solución salada (con sal), una solución dulce (con azúcar), una solución agria (con limón) y una solución amarga (con café descafeinado sin edulcorar). Los pacientes tenían que reportar la calidad de percepción del sabor puntuando desde un 0 (ageusia) a un 10 (percepción normal). La solución amarga siempre tenía que ir la última.

Para el grupo de hospitalizados Se evaluaron tanto el umbral olfativo como la discriminación olfativa. Todas las pruebas se realizaron en una sala tranquila. La evaluación de la función olfativa se llevó a cabo mediante la prueba de olfato ortonasal del Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). La CCCRC es una prueba simple, validada y ampliamente utilizada, que incluye una evaluación del umbral de butanol y una prueba de identificación de olores de 10 elementos utilizando olores comunes (explicado antes). La misma prueba estandarizada y validada que se utilizó para la cuarentena grupal, que investiga la capacidad de percibir cuatro sabores primarios (dulce, salado, ácido y amargo), se realizó para evaluar la función gustativa. La metodología de evaluación y el sistema de puntuación han sido descritos previamente en detalle.

En Kumar et al (2020)(15) , los datos se recogieron en las consultas de otorrinolaringología (ORL) o por teléfono. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a PCR para confirmar la infección por SARS-Cov2. Se pidió a los pacientes que puntuaran su función olfativa en el peor punto (con más sintomatología) durante la infección en normal, parcial (hiposmia), o completa (anosmia) pérdida del olfato. Se les preguntó también si presentaban alteración del gusto (disgeusia) o no. Se tuvo en cuenta el orden de aparición de los síntomas. La duración de la pérdida del olfato y gusto también se tuvo en cuenta y se hizo un seguimiento en consultas de ORL o por teléfono hasta la recuperación de estos síntomas o una PCR negativa de SARS-Cov2. Se analizaron los datos utilizando el software Epi info versión 7.



En Chary et al (2020) (16) , todos los pacientes fueron confirmados por PCR y fueron incluidos tanto si después fueron hospitalizados como si pasaron la cuarentena en el domicilio. Para caracterizar y evaluar la severidad de las disfunciones sensoriales, se utilizó un cuestionario de 10 preguntas. Los ítems se adaptaron del cuestionario DyNaCHRON (que está en anexos). Solo aquellas preguntas relacionadas con el gusto y el olfato fueron utilizadas para el estudio. Cada ítem fue puntuado de 0 a 10. Zero era el equivalente a la ausencia del síntoma y diez a la presentación sintomática de máxima intensidad. Se hizo un seguimiento a los diez días donde se los pacientes volvieron a hacer el cuestionario.

En Barón-Sánchez et al (2020) (17), se realizó un cuestionario a pacientes paucisintomáticos con sospecha de COVID-19. Este cuestionario preguntaba por las características de los trastornos del olfato y del gusto; anosmia o ageusia total; hiposmia o disgeusia, las fechas de inicio, la evolución y la finalización de las alteraciones, otros síntomas asociados, si habían tenido un contacto estrecho con algún paciente con PCR confirmada, así como acceso a la realización de la prueba y su resultado. Se compararon los grupos con PCR positiva respecto a los pacientes sin prueba diagnóstica.

En Bianco et al (2020) (18), se realizó un estudio en pacientes sintomáticos y asintomáticos con prueba de PCR para SARS-Cov2 positiva. Se utilizó un cuestionario para evaluar la prevalencia de alteraciones del olfato en el contexto de infección por SARS-Cov2 utilizando preguntas incluidas en el Herramienta de informe anósmico COVID-19 de la Academia Estadounidense de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello que fue traducido al italiano. Este cuestionario fue entregado por el médico antes de hacer la PCR. Los datos demográficos y clínicos fueron recogidos de manera anónima.

En Ninchritz-Becerra et al (2020)(19), se midieron los resultados mediante un cuestionario diseñado para el análisis de la disfunción del olfato y/o gusto. Todos los pacientes completaron una versión corta del cuestionario de disfunción olfatoria (SQOD-NS) (este cuestionario está en anexos). El resto de las preguntas sobre el olfato y el gusto fueron obtenidas del cuestionario de salud y nutrición de America del Norte. La recuperación media del olfato fue evaluada entre los días: 1-4; 5-8; 9-14 y más de 15. Se utilizó el *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS version 21.0).

En Lechien et al (2020) (20), se recogieron los datos durante las consultas presenciales, mediante consultas telefónicas para pacientes en cuarentena domiciliaria. La selección de las características epidemiológicas y clínicas relevantes que componen el cuestionario fue realizada por el Grupo de Trabajo COVID-19 de YO-IFOS, que incluye otorrinolaringólogos de América del Norte, Europa y Asia. Los expertos analizaron las publicaciones epidemiológicas de las infecciones por coronavirus actuales y anteriores, incluida la SRAS-CoV-1 (2002); Infección por coronavirus relacionada con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, 2012) y la infección por COVID-19. A partir de la literatura,

diez expertos desarrollaron el cuestionario, que constaba de cuatro preguntas generales (edad, sexo, etnia y fecha de nacimiento). diagnóstico); tres preguntas clínicas generales (comorbilidades, síntomas generales y otorrinolaringológicos asociados con la infección por COVID-19); siete preguntas sobre la función olfativa; cuatro preguntas investigando la función gustativa; y una pregunta sobre el tratamiento de la infección por COVID-19. Se pidió a todos los pacientes que completaran la versión corta del Cuestionario de enunciados negativos de trastornos olfatorios (SQOD-NS) (el cuestionario se encuentra en anexos). Este es un cuestionario de resultados informado por el paciente de siete ítems que incluye preguntas sociales, de alimentación, molestias y ansiedad. Cada ítem se califica en una escala de 0 a 3, y las puntuaciones más altas reflejan una mejor calidad de vida específica del olfato. La puntuación total varía de 0 (impacto severo en la calidad de vida) a 21 (sin impacto en la calidad de vida). El resto de las preguntas olfativas y gustativas se basaron en el componente olfativo y gustativo de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición. Las preguntas se han elegido para caracterizar la variación, el tiempo y los síntomas asociados de disfunciones olfativas y gustativas y, por lo tanto, sugieren una etiología potencial.

En Patel et al (2020) (21), entre el 13 y el 17 de abril de 2020, se realizaron consultas telefónicas con todos los pacientes identificados para verificar la sintomatología y el cronograma para la resolución de los síntomas clínicos. A todos los pacientes se les hizo una serie de preguntas estandarizadas sobre la presencia de síntomas de COVID-19 y también diarrea, vómitos, mialgia y cualquier cambio en el sentido del olfato y el gusto. Si se informaban cambios en el olfato y / o el gusto, se hacían más preguntas estandarizadas con respecto al tiempo de aparición en relación con la aparición de los otros síntomas de COVID-19, la duración del cambio y si estos síntomas se habían resuelto. Sólo la recuperación completa de la anosmia se consideró como resolución del síntoma. La recuperación parcial se consideró como hiposmia. En el momento de este estudio, había poca evidencia que asociase la anosmia y el COVID-19, por lo tanto, el resultado primario fue la anosmia de nueva aparición y el cuestionario no se calificó. La presentación clínica se definió como leve versus severa dependiendo de si los pacientes fueron ingresados en el hospital o aislados en la comunidad. Una medida de resultado adicional fue la prevalencia de anosmia de nueva aparición entre los contactos domésticos.

En Spinato et al (2020) (22), se estableció contacto con los pacientes de 5 a 6 días después de que se realizó la RT-PCR, se aplicó la información demográfica y se cursó el Cuestionario de infección aguda del tracto respiratorio (ARTIQ; con síntomas calificados como ninguno, 0; un poco, 1; mucho, 2). Durante la entrevista telefónica, se les preguntó si habían experimentado un inicio repentino de un sentido del olfato o del gusto alterado en las 2 semanas antes de la prueba mediante la prueba Sino-nasal 22 (SNOT-22). El SNOT-22 clasifica la gravedad de los síntomas como ninguno (0), muy leve (1),

leve o leve (2), moderada (3), grave (4) o tan mala como puede ser (5) .6 Se expresó la prevalencia de los síntomas. como porcentaje del total de pacientes; Se calcularon intervalos de confianza del 95% mediante el método de Clopper-Pearson y se comparó la prevalencia mediante la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se realizaron utilizando R versión 3.6.

En Spadera et al (2020) (23) utilizaron un cuestionario de 15 ítems basado en Internet, para recopilar datos de una muestra dispersa geográficamente en poco tiempo. El cuestionario fue publicado en un grupo cerrado de redes sociales de médicos generales italianos. Los informes se recopilaron durante marzo de 2020 y el objetivo de esta encuesta fue recopilar, de forma anónima, detalles de pacientes que se quejaban de pérdida súbita del olfato con respecto a la supuesta correlación con la infección por COVID-19, de manera similar a los estudios realizados en otros países. La encuesta se difundió a médicos generales que evaluaron sujetos que refirieron deterioro olfativo en el período de estudio. Estos pacientes fueron seleccionados sobre la base de la aparición repentina de la alteración olfativa durante el brote de COVID-19 en Italia. El principal criterio de exclusión fue una anamnesis positiva por alteraciones olfativas previas. El cuestionario fue diseñado y administrado mediante Google Forms. Las preguntas fueron en su mayoría cerradas. En esta fase piloto, se agregó una pregunta final abierta con el objetivo de identificar más respuestas clave. En el cuestionario se proporcionó el consentimiento informado para el uso de datos anonimizados. El cuestionario constaba de cinco secciones: a) lugar de trabajo de los encuestados, edad y sexo del paciente; (b) información general sobre el riesgo de exposición a COVID-19, solicitando especificar si el paciente es un profesional de la salud; (c) información clínica: inicio de síntomas, grado de pérdida olfativa (OL) con tres niveles subjetivos (leve, moderado y severo / completo), presencia o ausencia de: ageusia, hipogeusia y / o disgeusia reunidos bajo el nombre de "síntomas del gusto"; secreción nasal y / o congestión, otros síntomas acompañantes (por ejemplo, fiebre, fatiga, tos seca, disnea y mialgia), comorbilidades y complicaciones; d) ejecución y resultados de hisopado nasofaríngeo (NP) / orofaríngeo (OP); e) Breve descripción del caso clínico. Los datos se analizaron mediante Statistical Packages for Social Sciences (SPSS), versión 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

En Altin et al (2020) (24), el sentido del olfato se evaluó en todos los participantes mediante la batería de pruebas "*Sniffin' Sticks*" (*Sniffin' Sticks, Burghart GmbH, Wedel, Alemania*), que evalúa los aspectos psicológicos y físicos de la función olfativa con bolígrafos con punta de fieltro. Los diversos olores se presentaron de la siguiente manera: el examinador quitó el tapón de cada palito y lo presentó a una distancia de aproximadamente 1 a 2 cm de las fosas nasales del participante. Se eligieron dieciséis olores que se encuentran comúnmente. Los participantes tuvieron que elegir de una lista de cuatro posibles términos descriptivos para cada olor. Entre cada olor, estaba presente un

espacio de al menos 30 s como precaución contra la desensibilización olfativa. Los participantes tenían control sobre cuánto tiempo necesitaban decidir sobre el olor presentado. La puntuación de la prueba dependía de sumar el número de olores descritos adecuadamente por los sujetos de prueba. Las pruebas gustativas implicaron la identificación de cuatro soluciones en agua que representan diferentes tipos de sabor: dulce, salado, ácido y amargo. La solución de sabor dulce era sacarosa al 50%. La salinidad se probó utilizando una solución salina al 0,9%. Para el sabor ácido, se le dio vinagre al 4.2%. Finalmente, una mezcla de café al 20% sin edulcorante representaba un sabor amargo. Las horas de prueba fueron durante la mañana para evitar cualquier efecto de confusión de las alteraciones circadianas. Los sujetos no habían comido ni bebido nada en la hora anterior a la prueba. Cada participante se enjuagó la boca primero con agua destilada. Se les suministró un cronómetro en la mano derecha para registrar el tiempo que los llevó identificar el sabor. Se sumergieron tiras de papel de idénticas dimensiones en las soluciones previamente preparadas y se aplicaron a los dos tercios anteriores del dorso lingual. Se registró la duración del tiempo en segundos entre la colocación de la tira y la identificación del sabor para cada sabor y para cada sujeto. Los participantes utilizaron agua destilada para enjuagarse la boca por completo entre la aplicación de las tiras de papel. Los datos fueron analizados estadísticamente con el programa SPSS para Windows versión 21.0.

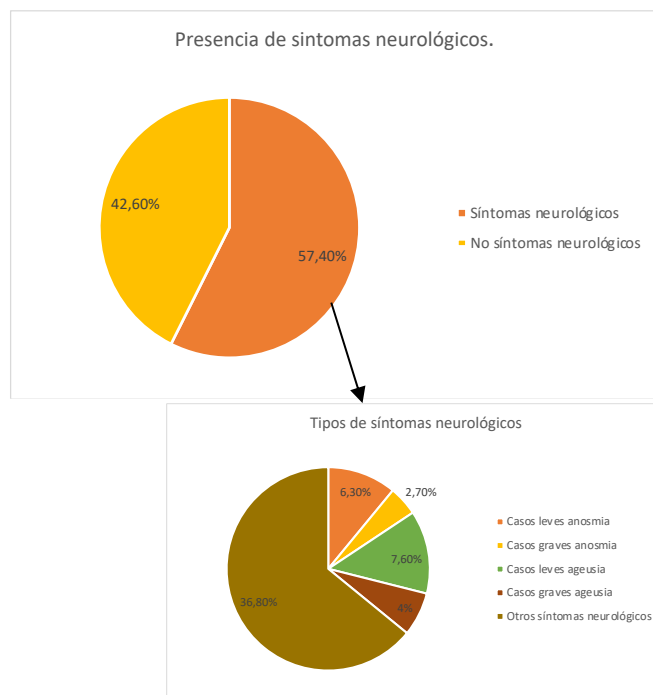
En Lee et al (2020) (25), desarrollaron un sistema telefónico de puntuación de gravedad (*Daegu Severity Score for COVID-19*) para asignar prioridad para hospitalización y para organizar el aislamiento domiciliario. En este sistema se preguntaba por síntomas presentes se vio que había un número relevante de pacientes que experimentaron pérdida del olfato y del gusto por lo que desde el 8 de marzo de 2020, los médicos de la *Daegu Medical Association* (DMA) interrogaron prospectivamente a los pacientes recién diagnosticados con COVID-19 que esperaban ser hospitalizados o aislarse en un centro sobre la presencia de anosmia o ageusia. También proporcionaron asesoramiento diario para estos síntomas hasta el ingreso en hospitales o centros de vida terapéutica. Los datos recolectados sobre anosmia o ageusia durante la puntuación de severidad telefónica realizada del 8 de marzo de 2020 al 31 de marzo de 2020 fueron analizados retrospectivamente para la evaluación de la importancia diagnóstica de la anosmia o ageusia en COVID-19. Se realizaron llamadas telefónicas adicionales después del ingreso para evaluar la duración de la persistencia de los síntomas entre aquellos que informaron que la anosmia o la ageusia persistieron hasta la hospitalización o el aislamiento de la instalación. Se analizaron los datos recolectados utilizando estadística descriptiva y análisis de Kaplan-Meier para la evaluación de factores asociados con la recuperación de la anosmia o ageusia. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando estadísticas R versión 3.5.

## RESULTADOS.

### Síntesis de los hallazgos más destacables ordenados cronológicamente.

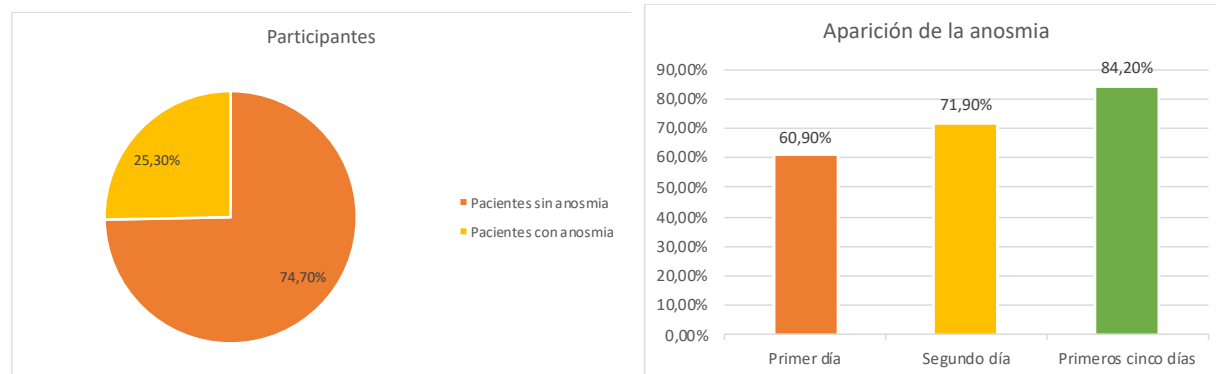
Romero-Sánchez et al(11) elaboraron un estudio en el que el objetivo principal fue ver si las manifestaciones neurológicas eran comunes en pacientes hospitalizados por Covid-19, y si así era cuales eran las principales características. El 57,4% de los pacientes ingresados por Covid-19 mostraron al menos un síntoma neurológico. La sintomatología asociada a nervios craneales fue estadísticamente más común en neumonías no severas comparado con casos severos por SARS-Cov2: anosmia (32 [6.3%] vs 9 [2.7%];  $p=0.02$ ) y disgeusia (39 [7.6%] vs 13 [4%];  $p=0.04$ ). El tiempo medio de evolución de los síntomas fue de 3.5 días (más del 60% desde el primer día). En este caso el 86,4% de los pacientes se encontraban en un estadio temprano (Estadío I).

Figuras 5 y 6 . Resultados Romero-Sánchez et al.



Talavera et al (12), abordaron el objetivo de analizar de estudiar si la anosmia podía predecir la mortalidad intra-hospitalaria. La anosmia se presentó en 146 (25,3%) casos. Los pacientes con anosmia eran con más frecuencia mujeres, más jóvenes, menos discapacitados al inicio del estudio y tenían hipertensión, diabetes, hábito de fumar, enfermedad cardíaca y enfermedades neurológicas crónicas con menos frecuencia. La anosmia estuvo presente desde el primer día en 89 (60,9%) casos, desde el segundo día en 105 (71,9%) y dentro de los primeros cinco días en 123 (84,2%) casos. La frecuencia de ingreso en UCI (pacientes con anosmia 8,9% vs pacientes sin anosmia 16,5%,  $p=0,034$ )

Figuras 7 y 8 . Resultados Talavera et al.



y la necesidad de ventilación invasiva (pacientes con anosmia 8,9% vs pacientes sin anosmia 16%,  $p=$

0,046) fueron menos frecuentes en el grupo con anosmia. Los pacientes con anosmia tenían menos probabilidades (OR: 0,438, IC 95%: 0,229-0,838,  $p = 0,013$ ) de ser admitidos en la UCI.

Mazzatenta et al (13), se centraron en el objetivo de investigar Covid-19 severo comparando el autoinforme con una prueba objetiva la pérdida de gusto y olfato. Se analizó la gravedad objetiva del deterioro olfativo y gustativo y su posible correlación con otros síntomas. Los controles positivos y negativos mostraron una discrepancia significativa entre la prueba del olfato y el autoinforme:  $p < 0.05$  en normosmia e hiposmia y  $p < 0.001$  solo en el negativo. También se evaluó una discrepancia significativa entre la prueba del gusto y el autoinforme. El control positivo no mostró diferencias significativas, mientras que el control negativo tenía una inconsistencia significativa en la hiposmia ( $p < 0.05$ ). En el 95% de los pacientes con respiración asistida por infección grave por Covid-19, se produjeron alteraciones del olfato. El 34% se identificó como hiposmia, el 48% como hiposmia grave y el 13% como anosmia. En el control positivo, el 75% tenía alteraciones del olfato con prevalencia de hiposmia en 50% e hiposmia severa en 25%, mientras que no se informó anosmia. En los controles negativos, sólo el 22% informó alteración del olfato: el 18% padecía de hiposmia leve y el 4% presentaba hiposmia grave; no se encontró anosmia. En pacientes con Covid-19, el 47% mostró disfunción del gusto, mientras que fue del 12,5% en el control positivo y ninguno en el control negativo. Hubo diferencias significativas en la detección del gusto entre Covid-19, pacientes con control positivo y sujetos con control negativo, MANOVA  $p < 0.001$ ,  $F(2, 165) = 27.7$ .

Vaira et al (14) incluyeron pacientes en todas las etapas de gravedad clínica de la enfermedad: 10 (2,9%) asintomáticos, 168 (48,7%) enfermedad leve, 140 (40,6%) enfermedad moderada y 27 (7,8%) enfermedad grave. Un 65% de los pacientes informaron de alteraciones de olfato durante la infección. La evaluación de los pacientes que informaron trastornos aislados del gusto o ninguna

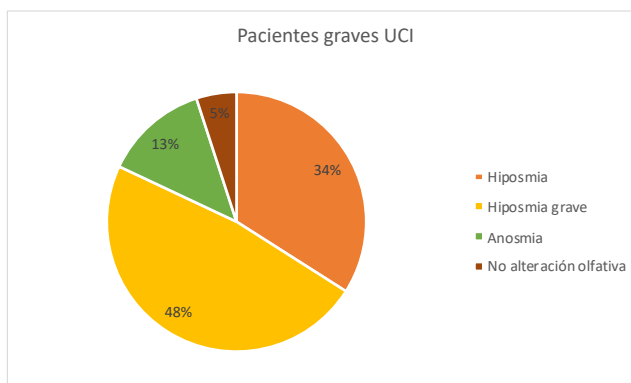


Figura 9. Resultados Mazzatenta et al.

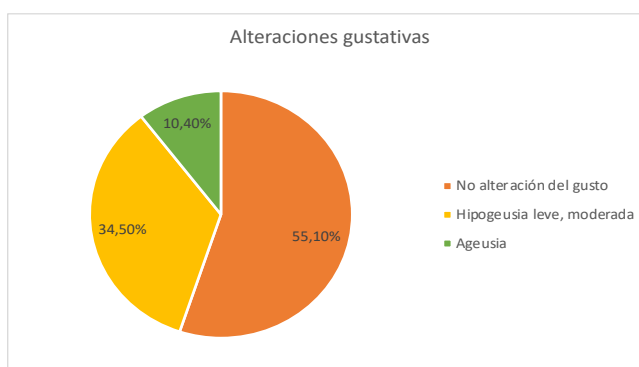


Figura 10. Resultados Vaira et al.

disfunción reveló la presencia de hiposmia leve en un 10,7% adicional de los pacientes ( $p = 0,000$ ). Además, el 70% de los pacientes que informaron una resolución completa, resultaron hipósicos en la prueba objetiva ( $P = 0,000$ ). En general, 234 pacientes (67,8%) informaron tener o haber tenido trastornos gustativos durante la infección por SARS-Cov2. En el momento de la exploración, en función de las puntuaciones de gusto obtenidas, se detectó ageusia en 36 casos (10,4%), 119 pacientes presentaban hipogeusia leve, moderada o grave (34,5%) mientras que en 190 casos (55,1%) la función gustativa era normal. Tanto la puntuación olfativa ( $p = 0,000$ ) como la gustativa ( $p = 0,001$ ) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las subpoblaciones seleccionadas en función de la duración de la enfermedad. Un análisis más detallado mostró que la mejoría en las puntuaciones es significativa entre la primera y la segunda semana (tanto el olfato como el gusto  $P = .000$ ) de la enfermedad, pero no entre la segunda y la tercera (olfato  $P = .119$ , gusto  $P = .632$ ). No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de COVID-19 y la presencia o extensión de los trastornos quimiosensibles. Por el contrario, una duración de síntomas quimiosensibles mayor de 7 días, mostró una correlación estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ) con el desarrollo de COVID-19 moderado (RR 1,12) y grave (RR 2,33).

Kumar et al(15), enfocaron el objetivo de estudiar la prevalencia, el curso clínico y los resultados de la disfunción olfativa y gustativa en adolescentes COVID-19 positivos. De 141 pacientes, 40 pacientes (28,4%) informaron disfunción olfativa o gustativa. En esta muestra, se detectó la

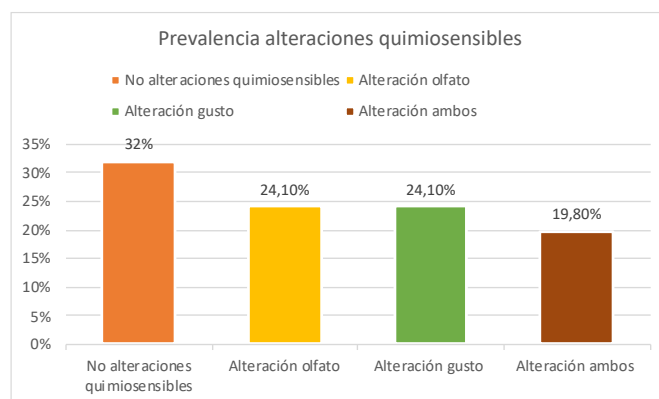


Figura 11. Resultados Kumar et al.

prevalencia de alteraciones olfatorio-gustativas en adolescentes. 34 pacientes (24,1%) informaron disfunción olfativa, 34 pacientes (24,1%) informaron disfunción del gusto y 28 pacientes (19,8%) informaron disfunción olfativa y gustativa. De los 34 pacientes que informaron disfunción olfativa, 16 pacientes se quejaron de hiposmia y 18 pacientes se quejaron de anosmia.

Chary et al(16), analizaron la prevalencia de las deficiencias neurosensoriales en pacientes con Covid-19 y evaluaron la recuperación a corto plazo. No observaron asociación estadísticamente significativa entre los síntomas generales de Covid-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, mialgia, dolores de cabeza, diarrea, rinorrea) y disfunciones olfativas o gustativas. La aparición de trastornos olfatorios y gustativos, sin ninguna obstrucción nasal ni rinorrea, fue significativamente más prevalente en

pacientes jóvenes (mediana 42 años frente a 55 años en pacientes sin deficiencias) y en la población femenina (77% frente a 56% en pacientes sin alteraciones sensoriales,  $p=0,027$ ). La tasa de formas graves de Covid-19 que requirieron cuidados intensivos fue mayor en pacientes sin deficiencias neurosensoriales ( $p = 0,043$ ).

La mediana de aparición de las alteraciones

olfativas y gustativas fue 2 días después de la aparición de los primeros síntomas (osciló entre 3 (3 días antes) y ~ 7 (7 días después)). Las principales asociaciones fueron anosmia e hipogeusia (33%), anosmia y ageusia (32%) y anosmia aislada (15%). Las alteraciones olfativas y gustativas se asociaron en el 72% de los casos.

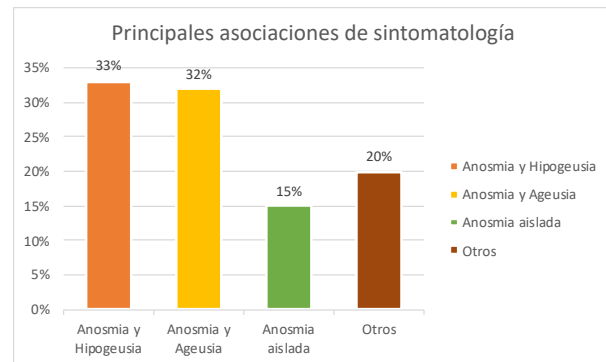


Figura 12. Resultados Chary et al.

Barón-Sánchez et al (17), estudiaron la evolución clínica de los trastornos del olfato y el gusto en la enfermedad leve por Covid-19 en pacientes españoles.

El 60,5% de los participantes manifestaron haber tenido contacto estrecho con algún caso de COVID-19 confirmado mediante PCR. A 34 de los participantes (39,5%) se les realizó PCR específica para COVID-19 que fue positiva en el 91,18% de los casos. Los 52 pacientes restantes no tuvieron acceso a la realización de la prueba, si bien el 48,1% de estos sujetos manifestaron haber tenido contacto con un paciente con COVID-19 confirmada con prueba PCR positiva, siendo el 30,8% un amigo o compañero de trabajo, el 15,4% un familiar contagiado e incluso un caso (1,9%) de contacto estrecho con pacientes en el hospital. En los pacientes con PCR positiva el 83,9% de los participantes refirió anosmia y ageusia, mientras que un 3,2% de los participantes presentaba anosmia y el gusto conservado. El 12,9% restante mostró síntomas de hiposmia asociada a trastornos en la percepción de los sabores (disgeusia).

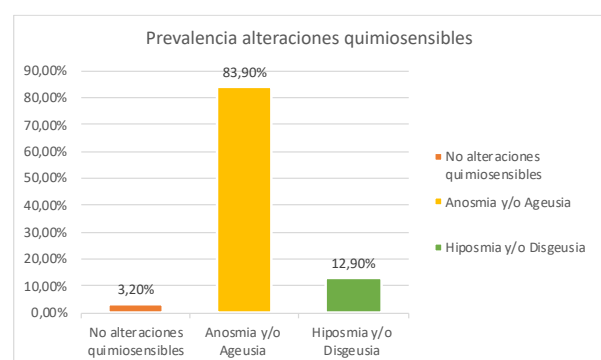


Figura 13. Resultados Barón-Sánchez et al.

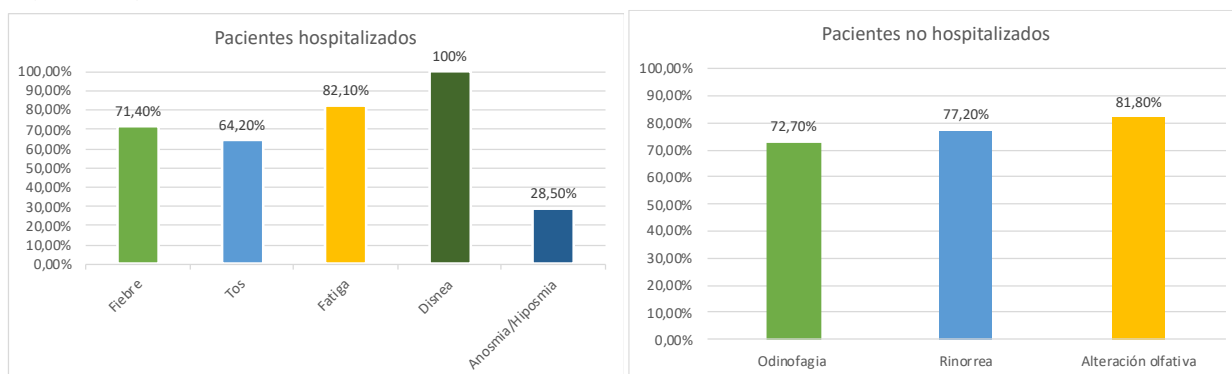
La evolución clínica medida a través de los síntomas asociados de los pacientes PCR positivos y los sujetos sin PCR fue la misma. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ) en la frecuencia de aparición de ninguno de los



síntomas asociados analizados (congestión nasal, odinofagia, tos, cefalea, astenia, mialgia, fiebre o febrícula).

Bianco et al (18), evaluaron la aparición de alteraciones del gusto y del olfato en pacientes asintomáticos y sintomáticos en el sur de Italia. 39 pacientes (13,4%) fueron hospitalizados y 253 (86,6%) no fueron hospitalizados. Del total de 292 pacientes, 242 (83,2%) fueron negativos para SARS-Cov2 y 50 fueron positivos (16,8%). 26 de los 50 (52%) pacientes positivos para SARS-Cov2 informaron trastornos del olfato y/o gusto. 28 de los 50 (57,1%) pacientes con SARS-Cov2 positivos fueron hospitalizados (grupo A) y 22 (42,9%) no fueron hospitalizados (grupo B). Los síntomas más comunes entre los pacientes hospitalizados fueron fiebre (71,4%), tos (64,2%), fatiga (82,1%) y disnea (100%), mientras que, en el grupo de pacientes no hospitalizados, los síntomas más comunes fueron dolor de garganta (72,7%), rinorrea (77,2%) y alteración del olfato (81,8%). La anosmia/hiposmia informada en el grupo A y el grupo B fue 28,5% y 81,8%, respectivamente ( $P=0,001$ ).

Considerando la alteración del sentido del olfato, el análisis multivariado mostró que la alteración del gusto se asoció significativamente con los trastornos del olfato ( $P=0,002$ ). En cambio, se encontró una correlación inversa entre la alteración del sentido del olfato y el estado de hospitalización ( $P=0,015$ ).



Figuras 14 y 15. Resultados Bianco et al.

Ninchritz-Becerra et al(19), investigaron la prevalencia de la pérdida del olfato y gusto en España. Se obtuvo de una muestra de 1043 pacientes con Covid-19 leve donde se observó en cuanto a la disfunción subjetiva olfatoria, 826 pacientes (79,2%) describieron algún tipo de pérdida quimiosensorial relacionada con la infección. De estos, 662 describieron la pérdida total de estas y 164 de forma parcial. Además el 18,2% asociaron fantosmia. Con respecto a la

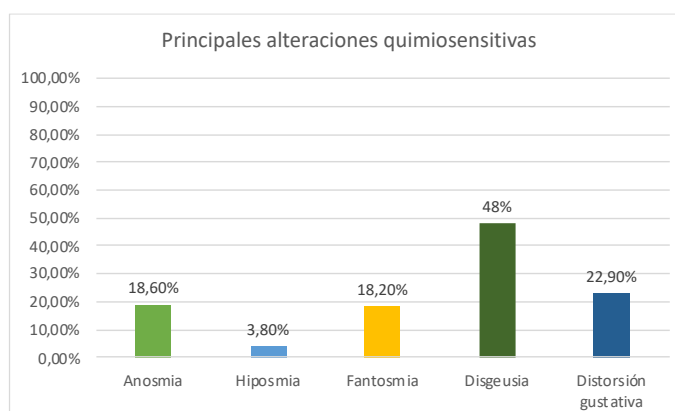


Figura 16. Resultados Ninchritz-Becerra et al.

disfunción subjetiva del gusto, 718 pacientes (68,8%) informaron trastornos asociados a este sentido. La disfunción del gusto consistía en una capacidad reducida (48%) o distorsionada (22,9%) para percibir sabores. De los 286 pacientes sin disfunción gustativa, 52 (5%) no presentaban disfunción del olfato, mientras que 194 (18,6%) tenían una disminución del olfato total y 40 (3,8%) una disfunción parcial. En el análisis multivariado se observó una correlación significativa entre la presencia de fiebre (OR = 0,981; IC del 95%: 0,434–1,396) o dolor de cabeza (OR = 1,160; IC del 95%: 0,917–1,313) y los trastornos olfatorios y gustativos. Aunque no se vio una correlación entre los síntomas otorrinolaringológicos y la presencia de comorbilidades con la aparición de alteraciones del gusto y del olfato.

Lechien et al(20), analizaron la aparición de alteraciones olfativas y gustativas en pacientes confirmados de Covid-19. Se incluyeron pacientes con enfermedad por Covid-19 leve o moderada únicamente. Un total de 357 pacientes (85,6%) presentaban disfunción olfativa relacionada con la infección. Entre ellos, 284 (79,6%) pacientes eran anósmicos y 73 (20,4%) eran

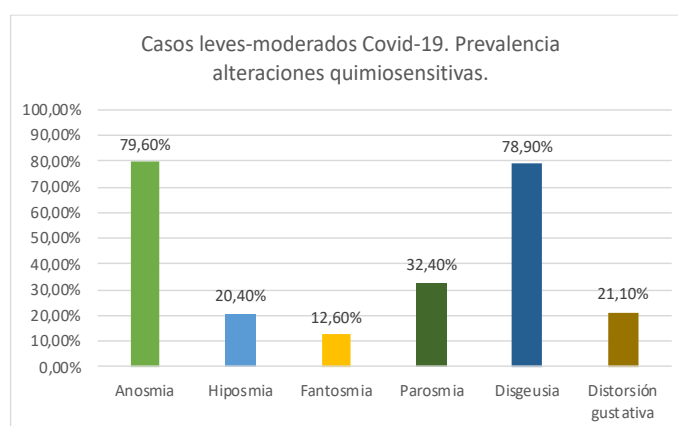


Figura 17. Resultados Lechien et al.

hipósmicos. La fantosmia y la parosmia afectaron al 12,6% y al 32,4% de los pacientes durante el curso de la enfermedad, respectivamente. La disfunción olfativa apareció antes (11,8%), después (65,4%) o al mismo tiempo que la aparición de síntomas generales u otorrinolaringológicos (22,8%). Un total de 342 pacientes (88,8%) informaron trastornos gustativos, que se caracterizaron por el deterioro de las siguientes cuatro modalidades gustativas: salado, dulce, amargo y ácido. Se tuvo en cuenta que 32 pacientes no recordaron si tenían disfunción gustativa y, por lo tanto, no fueron considerados para la evaluación de la prevalencia del trastorno gustativo. La disfunción gustativa consistió en una capacidad reducida / discontinuada o distorsionada para degustar sabores en el 78,9% y el 21,1% de los pacientes, respectivamente. De los 43 pacientes sin alteraciones gustativas, 19 (44,2%) tampoco tenían disfunción olfativa, mientras que 16 (37,2%) y 4 (9,3%) pacientes tenían anosmia o hiposmia. Hubo una asociación positiva significativa entre disfunciones olfativas y gustativas ( $p < 0,001$ ).

Patel et al(21), estudiaron la prevalencia de anosmia y ageusia en pacientes adultos con infección confirmada de SARS-Cov2. Los pacientes incluidos en este estudio eran pacientes confinados en casa

por lo que presentaban la enfermedad de manera leve o moderada. De los 141 pacientes, 77 (55%) refirieron anosmia y ageusia. 3 (2,12%) pacientes informaron solo anosmia. 9 (6,38%) pacientes informaron solo ageusia. Ningún paciente informó anosmia preexistente. Se informó congestión nasal en 39/80 pacientes (49%) con anosmia y 43/89 pacientes (48%) con ageusia. Se informaron síntomas nasales en ausencia de anosmia y / o ageusia en 16/52 pacientes (31%).

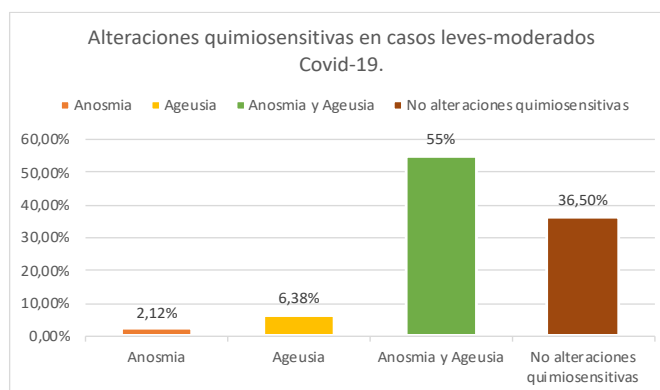


Figura 18. Resultados Patel et al.

Spinato et al(22), profundizaron en la evaluación de la prevalencia, la intensidad y el tiempo de alteración del gusto y olfato en pacientes con infección por SARS-Cov2. Los cuestionarios fueron realizados vía telefónica por lo que los pacientes presentaban una sintomatología leve-moderada. 130 pacientes (64,4%; IC del 95%, 57,3% -71,0%) informaron cualquier alteración del sentido del olfato o del gusto, con una puntuación mediana de SNOT-22 (cuestionario) de 4 (rango intercuartílico, 3-5). El 23,8% informó una puntuación de 5. De 130 pacientes que informaron un sentido del olfato o del gusto alterado, 45 (34,6%) también informaron congestión nasal. Otros síntomas frecuentes fueron

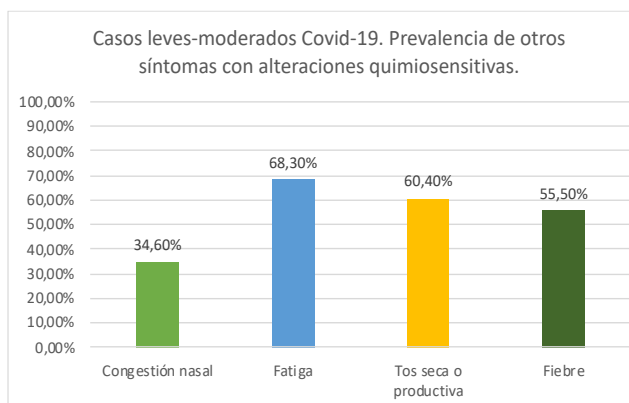


Figura 19. Resultados Spinato et al.

fatiga (68,3%), tos seca o productiva (60,4%) y fiebre (55,5%). Entre todos los pacientes, el momento de aparición de una alteración del sentido del olfato o del gusto en relación con otros síntomas ocurrió antes que otros síntomas en 24 (11,9%); al mismo tiempo que en 46 (22,8%); y después de otros síntomas en 54 (26,7%). Un sentido del olfato o del gusto alterado fue informado como el único síntoma por 6 pacientes (3,0%).

Spadera et al(23), plantearon el objetivo de verificar la asociación de la disfunción olfativa y Covid-19, aportando una base para la continuación de estudio en ese campo.

La disfunción olfativa se clasificó en tres niveles subjetivos de gravedad: el 65,6% (n = 118) de los pacientes se quejaron de pérdida grave / total (hiposmia grave/anosmia), mientras que los demás fueron moderada (27,2%, n = 49) o leve (7,2%, n = 13) afectados (hiposmia), respectivamente. La

mayoría de los casos (92,2%, n = 166) presentaron disfunción olfativa en combinación con alteraciones del gusto. La anosmia / hiposmia se presentó como primer síntoma en el 46,7% de los casos, como síntoma único en el 16,7% de los casos o en asociación con otras manifestaciones clínicas

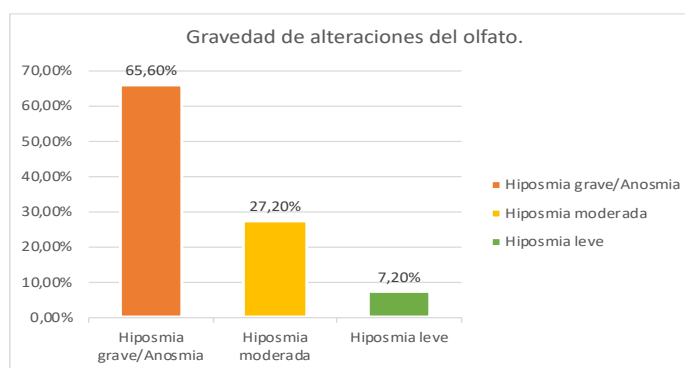


Figura 20. Resultados Spadera et al.

en el 31,2% de los pacientes. En particular, no se informó ningún síntoma acompañante en 30 (16,7%) casos, solo uno en 24 (13,3%) casos, dos o tres en 82 (45,5%) casos y más de cuatro síntomas en 44 (24,4%) casos. Siete pacientes (20,5%) tenían condiciones médicas coexistentes. La neumonía intersticial afectó a 7 (3,8%) pacientes en los días posteriores.

Altin et al(24), evaluaron los resultados de las pruebas olfativas y gustativas integrales en una serie de pacientes hospitalizados. En el grupo de casos, 50 (61,7%) pacientes tenían quejas relacionadas con el olfato, mientras que ningún individuo en el grupo control se quejó de síntomas olfativos. La prueba utilizada indicó que la infección por Covid-19 se asoció con un deterioro significativo de la función olfativa, cuando los resultados se compararon con los datos de los controles o con los datos normativos publicados anteriormente. La distribución de los síntomas olfativos en el grupo de casos difirió en el nivel de significación estadística del grupo de control (Chi-cuadrado = 39,57,  $p < 0,001$ ). En cuanto a las anomalías gustativas, dentro del grupo de casos, 22 personas (27,2%) tenían disfunción

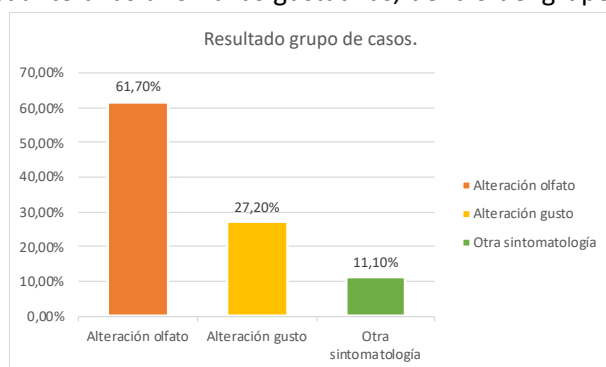


Figura 21. Resultados Altin et al.

del gusto. La mayoría de los pacientes manifestaron tener dificultades para identificar los olores y sabores de los alimentos que habían consumido durante su enfermedad. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de anomalías gustativas entre casos y controles (Chi-cuadrado = 11,515  $p = 0,0069$ ,  $p < 0,001$ ).

Lee et al(25), plantearon como objetivo la determinación de la prevalencia de anosmia y ageusia para evaluar su importancia diagnóstica. Aproximadamente, el 15% (15,3%, 488/3191) de los pacientes tenían anosmia o ageusia en la etapa temprana de COVID-19. Entre los pacientes con gravedad de la enfermedad de asintomática a leve (2342 pacientes), 367 (15,7%) tenían anosmia o

ageusia. Los pacientes con presencia de anosmia y/o ageusia se clasificaron dependiendo de la severidad de la enfermedad. Entre estos el 79,6% eran asintomáticos o leves. El 14,8% presentaron un curso de la enfermedad moderado, mientras que un 3,5% presentaron un curso grave. Por último, un 2,2% de pacientes con anosmia y/o ageusia presentaron una enfermedad crítica.

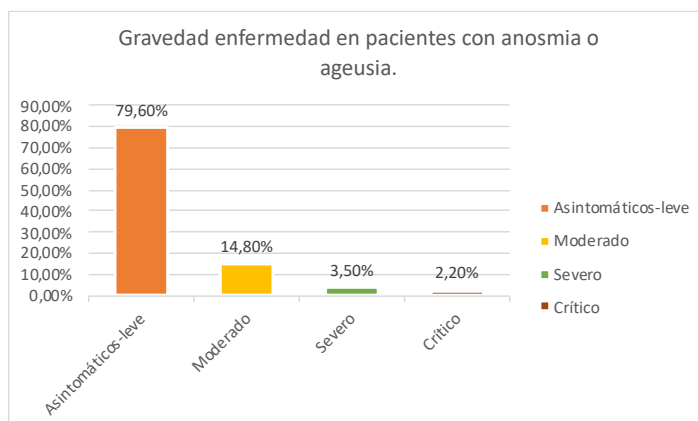


Figura 22. Resultados Lee et al.

En cuanto a la calidad metodológica de los estudios que conforman la revisión, detallamos de forma individual cada artículo en el Anexo utilizando las checklists de SIGN y de NIH. De su evaluación se pueden determinar los riesgos de sesgo, que se señalan de forma resumida en la siguiente tabla, así como derivar los niveles de evidencia y grado de recomendación que se recoge también en las siguientes tablas.

Casi todos los estudios tienen un riesgo moderado de sesgo de selección excepto Chary et al (16,24), Bianco et al(18) y Altin et al (24). Esto fue debido a la situación pandémica donde los pacientes que podían incluirse en el estudio eran limitados. Debido a que la mayoría eran estudios retrospectivos tanto los pacientes como los investigadores sabían lo que se estaba investigando por lo que hay un riesgo moderado de sesgo de realización en todos los estudios. Al ser estudios de seguimiento de corto plazo pocos estudios tuvieron pérdidas durante el seguimiento excepto en Kumar et al(15) y Lee et al(25) donde hay un riesgo moderado de pérdida de seguimiento y no se comenta con exactitud en los artículos. Además, en Ninchritz-Becerra et al (19), Spinato et al (22) y Altin et al(24) no se menciona la pérdida de seguimiento ni para explicar que no hubo. En cuanto al sesgo de detección debido a que la mayoría utilizó cuestionarios para recoger los resultados, hay un riesgo moderado de sesgo de detección debido a que es una manera subjetiva de recoger datos, aunque estos fueron analizados de manera objetiva con programas estadísticos. Los estudios tienen baja probabilidad de sesgo de detección son Talavera et al(12), Mazzatenta et al (13), Vaira et al(14), Bianco et al (18), Lechien et al (20) y Altin et al(24) . Los demás tienen un riesgo moderado de sesgo de detección. Por último, hay que comentar que Romero-Sánchez et al(11) tiene un alto riesgo de sesgo de confusión porque no tuvo en cuenta ciertos factores confusores como el que los pacientes hubiesen presentado anteriormente por otras causas alteraciones del olfato y/o del gusto. Talavera

et al(12), Kumar et al(15), Chary et al(16), Barón-Sánchez et al(17), Bianco et al(18), Spadera et al(23) y Lee et al(25) tienen un riesgo moderado de sesgo de confusión y el resto tienen un bajo riesgo de sesgo de confusión. Todo esto queda resumido en la siguiente tabla.

Tabla 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

*Riesgo de sesgo bajo (+), riesgo de sesgo moderado (+/-), riesgo de sesgo alto (-) y riesgo de sesgo*

Estudios	Sesgo de selección	Sesgo de realización	Sesgo de pérdida de seguimiento	Sesgo de detección	Sesgo de confusión
Romero-Sánchez et al (2020)(11)	+/-	+/-	+	+/-	-
Talavera et al (2020)(12)	+/-	+/-	+	+	+/-
Mazzatenta et al (2020), (13),	+/-	+/-	+	+	+
Vaira et al (2020) (14)	+/-	+/-	+	+	+
Kumar et al (2020)(15)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Chary et al (2020) (16)	+	+/-	+	+/-	+/-
Barón-Sánchez et al (2020) (17)	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Bianco et al (2020) (18)	+	+/-	+	+	+/-
Ninchritz-Becerra et al (2020)(19),	+/-	+/-	¿?	+/-	+
Lechien et al (2020) (20)	+/-	+/-	+	+	+
Patel et al (2020) (21)	+/-	+/-	+	+/-	+
Spinato et al (2020) (22)	+/-	+/-	¿?	+/-	+
Spadera et al (2020) (23)	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Altin et al (2020) (24)	+	+/-	¿?	+	+
Lee et al (2020) (25)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

*indeterminado (¿).*

Estudios de cohortes con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal (2+); estudios de cohortes con alto riesgo de sesgo (2-); evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+.

Casi la mitad de los estudios de cohortes y de casos y controles incluidos en la revisión sistemática presentan un nivel de evidencia 2+, al tener un bajo riesgo de presentar sesgos. Por lo tanto, son

	Nivel de evidencia
Romero-Sánchez et al (2020)(11)	2-
Talavera et al (2020)(12)	2+
Mazzatenta et al (2020), (13),	2+
Vaira et al (2020) (14)	2+
Kumar et al (2020)(15)	2-
Chary et al (2020) (16)	2+
Barón-Sánchez et al (2020) (17)	2-
Bianco et al (2020) (18)	2+
Ninchritz-Becerra et al (2020)(19),	2-
Lechien et al (2020) (20)	2+
Patel et al (2020) (21)	2+
Spinato et al (2020) (22)	2-
Spadera et al (2020) (23)	2-
Altin et al (2020) (24)	2+
Lee et al (2020) (25)	2-

estudios con una cierta posibilidad de establecer causalidad. Los otros 8 artículos muestran un nivel de evidencia 2- porque tienen moderadas o altas probabilidades de sesgos.

La fuerza de las recomendaciones derivada de estos artículos es un grado C, se puede apreciar una consistencia global entre los resultados y pueden ser aplicables a la población diana.

Tabla 6. Niveles de evidencia del SIGN de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

## DISCUSIÓN.

Los resultados procedentes de los estudios muestran en general, que las alteraciones del olfato y del gusto son síntomas muy comunes en la infección por SARS-Cov2.

Distribuimos los estudios por bloques. Los estudios de Mazzatenta et al (2020) (13) y Vaira et al(14) investigaron la afectación severa en relación con la anosmia y ageusia en el Covid-19. En el estudio de Mazzatenta et al (2020) (13) se vio que el inicio clínico de las alteraciones quimiosensitivas ocurren característicamente en etapas muy tempranas de la infección, generalmente en los primeros días. En pacientes hospitalizados, poco después del inicio clínico se constató una disminución importante del umbral olfativo, mientras que los pacientes con normosmia tenían un periodo más largo antes de la hospitalización desde el inicio de los síntomas. Este efecto se interpretó por la carga viral o por una resistencia individual general. En contraste con otros estudios como Vaira et al(14), se vio que los pacientes hospitalizados tenían normosmia. Es posible que las disfunciones olfativas se hubiesen recuperado ya en el momento de la prueba debido al periodo de tiempo más largo antes de la hospitalización de estos sujetos. De hecho, la recuperación de las alteraciones quimiosensitivas ocurrieron en menos de siete días en el 74,6% de los casos. Los pacientes severos con normosmia habían sido hospitalizados unas dos semanas desde el inicio de los síntomas, mientras que otros pacientes habían sido hospitalizados una semana desde el inicio. En conclusión, estos resultados demuestran que una alta proporción de pacientes Covid-19 tienen alteraciones del olfato, que se pueden relacionar con alteraciones del gusto y que se correlacionan con la severidad de las alteraciones olfativas. Por otro lado, las pruebas funcionales estandarizadas de las modalidades del olfato y el gusto muestran que la mayor parte de la pérdida gustativa es causada por una alteración del olfato retronasal. La discrepancia entre los estudios podría deberse a los sistemas de prueba (en este estudio se sugiere uno objetivo) o al tiempo de investigación desde el inicio de los síntomas debido al poder regenerativo de las neuronas sensoriales olfatorias y las células gustativas.

En el estudio de Vaira et al (2020)(14) no se encontró correlación entre la frecuencia y la extensión de disfunciones quimiosensitivas y la severidad de la enfermedad. Por esa razón, se pudo concluir que los síntomas quimiosensitivos durante Covid-19 no deberían de pasarse por alto ya que no son signos de formas más leves. De hecho, se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la duración de los síntomas reportados por los pacientes de disfunciones quimiosensitivas y la severidad clínica. Los pacientes que reportaron una duración de los síntomas de más de 7 días tenían un 2,33 veces mayor riesgo de desarrollar formas severas de Covid-19.



En el trabajo de Mannan Baig et al (2020)(26) se intenta explicar los efectos del SARS-Cov2 en la regulación de los mecanismos respiratorios. La infección por SARS-Cov2 de los centros respiratorios del tronco cerebral podría ser el responsable del fallo respiratorio central y la contribución a la fatalidad y mortalidad de la infección. Es importante la diferenciación entre la insuficiencia respiratoria hipoxémica y las paradas respiratorias exclusivas debido al daño en el tronco cerebral en el complejo pre-Bötzinger (pre-BÖTC) y al grupo nuclear del nervio frénico en C3-C5. Tal como se señala en la figura 1 el SARS-Cov2 puede entrar al sistema nervioso a través de la placa cribiforme para alcanzar el bulbo olfatorio, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el lóbulo frontal del cerebro. Estas vías pueden explicar la propagación temprana de del SARS-Cov2 al tronco del encéfalo para acabar afectando los centros de regulación respiratorios. Con un rápido aumento de la mortalidad en pacientes con Covid-19 que presentan manifestaciones extrapulmonares.

Otro bloque es el de Talavera et al (2020)(12) y Romero-Sánchez et al (2020) (11) que enfocan la mortalidad hospitalaria relacionada con la anosmia y ageusia en Covid-19. En el estudio de Talavera et al (2020)(12) se evalúa si los pacientes hospitalizados que presentan anosmia tienen un mejor pronóstico en términos de mortalidad y severidad de la enfermedad. La prevalencia de anosmia en los pacientes incluidos era del 25,3%, menor que en la prevalencia reportada en la población general que es de un 52,7%. Esto podría explicarse en que, si la anosmia se relaciona con un curso más leve de enfermedad, la prevalencia de anosmia en hospitalizados sería menor como en este caso. Como se ha visto ya en otros estudios, la anosmia estuvo presente desde el primer día en el 60,9% de pacientes del estudio. Esto sería relevante porque los pacientes con anosmia pueden ignorar el hecho de estar enfermos y contribuir a la diseminación. Se observó que los pacientes que presentaban anosmia eran más jóvenes, mayor porcentaje de mujeres y menor incapacidad al inicio con menos comorbilidades. Estos factores se han relacionado con un mejor pronóstico de Covid-19 independientemente. La mayor prevalencia de síntomas sistémicos puede estar relacionado con una respuesta incrementada de replicación viral y en consecuencia un signo de respuesta eficiente de la inmunidad innata y por lo tanto un mejor pronóstico.

En Romero-Sánchez et al (2020)(11), se ha señalado que la anosmia y la disgeusia son particularmente importantes como marcadores independientes de estadios iniciales de infección. Estudios previos informan de una alta variabilidad de la prevalencia de estos síntomas (desde el 5% al 70%), que pueden haber sido subestimados en este estudio. En condiciones críticas respiratorias, los síntomas iniciales no específicos pueden ser ignorados, especialmente en tiempos de pandemia y en esos casos en los que se presentan con síntomas de alteración de la conciencia o confusión. Determinar si estos síntomas tempranos se deben al daño local del epitelio nasal o a la invasión del sistema nervioso central a través del bulbo olfatorio es un desafío para los investigadores.

El siguiente bloque de artículos está dirigido hacia la relación entre la afectación leve de la enfermedad y la anosmia y/o ageusia. En Chary et al (2020)(16) se ha visto que hay una mayor susceptibilidad hacia las disfunciones olfativas y gustativas en mujeres que podría estar relacionado con la diferencia en el proceso de reacción inflamatoria. Otra hipótesis para explicar esto es que la población más expuesta son los sanitarios, los cuales son comúnmente mujeres, y ese hecho podría explicar parcialmente los resultados de mayor prevalencia en pacientes mujeres. Se vio una asociación significativa entre los síntomas gustativos y olfativos y las formas leves de enfermedad, que son comúnmente tratadas en casa. Formas severas de Covid-19 que requirieron hospitalización no estaban asociados a alteraciones olfativas o gustativas. Estas disfunciones podrían ser un factor pronóstico positivo importante para Covid-19. Sin embargo, esta hipótesis podría ser limitada ya que los pacientes en cuidados críticos no fueron entrevistados debido a su estado de salud. En este estudio el inicio de las alteraciones gustativas y olfativas fue de dos días después de la aparición de los síntomas generales (fiebre, tos, diarrea, rinorrea, mialgia). Los síntomas sensitivos aparecían pronto en el transcurso de la enfermedad y parecían relativamente específicos. El deterioro del sistema nervioso central a través de la infección del nervio olfativo se ha propuesto como una hipótesis que explica la anosmia en la infección por SARS, que tiene muchas características comunes con el SARS-Cov2.

En Barón-Sánchez et al (2020) (17), debido a la situación pandémica muchos pacientes con sintomatología leve no pudieron acceder a la prueba confirmatoria mediante PCR. Por lo que un 60,5% de pacientes con trastornos del olfato o del gusto de la muestra no fueron confirmados. Aún teniendo esta limitación no se encontraron diferencias significativas de la duración de los síntomas entre los grupos con PCR confirmada y sin PCR confirmatoria. Además, ambos presentaban los mismos síntomas acompañantes típicos. Por eso se propone que la anosmia y la ageusia súbita aisladas o en combinación con los síntomas descritos, deben ser considerados como síntomas de sospecha de Covid-19. Esto ayudaría tanto a la detección de la enfermedad aguda como a evitar su propagación. Además, podrían ser indicadores de pacientes seropositivos para SARS-Cov2 que ya han pasado la fase aguda (pacientes con presentaciones leves de la enfermedad) y que dado el desafío que supuso la pandemia con recursos limitados, no se pudo confirmar con pruebas de laboratorio. También se identificaron un grupo de pacientes que presentó anosmia de forma aislada, aunque en menor proporción (6,5%). Estos hallazgos podrían indicar una afectación neurológica primaria, mediada por mecanismos fisiopatológicos, independientes o superpuestos. En primer lugar, el virus podría producir un daño directo de las neuronas receptoras olfativas que se ubican entre el epitelio olfatorio, esto es porque estas células expresan las 2 proteínas necesarias para la entrada del virus al citoplasma que son la ACE2 y una proteasa transmembrana TRMPSS2. Así mismo, se ha publicado recientemente un

estudio histopatológico post mortem que ha confirmado la presencia de SARS-Cov2 en el nervio olfatorio, que se ha explicado previamente (27).

En Bianco et al (2020)(18), de los pacientes positivos para SARS-Cov2, el 52% presentaba trastornos del olfato y/o del gusto y el 81,1% de ellos no estaba hospitalizado. Los pacientes hospitalizados presentaban principalmente fiebre, fatiga y disnea. En el grupo de pacientes no hospitalizados la sintomatología más frecuente era la alteración olfativa, rinorrea y disgeusia. Esto confirmaría la precocidad de la aparición de los trastornos del olfato y del gusto en pacientes no hospitalizados con Covid-19, donde la prevalencia de estos síntomas es más significativa que en pacientes hospitalizados con síntomas más graves. Por otra parte, también se vieron trastornos olfativos y gustativos en varios pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos o con enfermedades infecciosas, pero la gravedad de la sintomatología se presentó posteriormente e influyó en las respuestas dadas por el paciente sobre la sintomatología previa. Hay que comentar que en el estudio de Yan et al (2020)(28) se informó de que los pacientes hospitalizados por Covid-19 tienen 10 veces menos probabilidades de reportar hiposmia/anosmia que los pacientes ambulatorios positivos para SARS-Cov2.

En Ninchritz-Becerra et al (2020)(19), se ha visto que la anosmia y/o ageusia podrían ser la única manifestación clínica en Covid-19. Se ha observado que hay una alta tasa de recuperación del olfato en uno o dos semanas desde el comienzo de la sintomatología. También había una alta prevalencia de estos síntomas en pacientes con sintomatología leve o asintomáticos. En este estudio se investigaron expresamente casos leves o moderados y se confirmó la presencia de anosmia o disgeusia en un alto porcentaje de los pacientes.

En Spinato et al (2020)(20,22) se comenta que las alteraciones en el sabor o el gusto son frecuentemente reportadas por pacientes con sintomatología leve y suele ser el primer síntoma aparente.

En Lechien et al (2020) (29), se vio que el 79,7% de los pacientes sin obstrucción nasal o rinorrea reportaron hiposmia o anosmia. Además, la disfunción olfatoria puede aparecer antes, durante o después de los síntomas generales, con la aparición de fiebre asociada. Se ha visto que la prevalencia de alteraciones olfativas y gustativas son sustancialmente mayores en pacientes con Covid-19 europeos. Esta muestra consistía en pacientes jóvenes con sintomatología leve a moderada con pocas comorbilidades por lo que podría no ser representativo de la población general infectada. El 25,5% de los pacientes recuperaron tanto las funciones olfativas como gustativas durante las dos semanas posteriores después de la resolución de los síntomas. Este estudio demuestra que es un síntoma muy prevalente en las infecciones leves a moderadas por SARS-Cov2.

En Patel et al (2020), más de la mitad de los pacientes con Covid-19 presentaron anosmia y/o ageusia. De todos los pacientes con anosmia, la mayoría (52%) no informó congestión nasal concurrente. Los pacientes que solo informaron ageusia no pudieron diferenciar con precisión entre la pérdida del sentido del gusto o del olfato, lo que puede deberse a que la función olfativa retronasal se etiquete como gusto. En este estudio, una proporción considerable de pacientes informó que la anosmia y la ageusia se extendían más allá de la resolución de los síntomas de Covid-19. Además, tres pacientes informaron anosmia en ausencia de otros síntomas. Los pacientes leves tratados en la comunidad tenían más probabilidades de informar anosmia que los ingresados en el hospital, lo que respalda la evidencia emergente que asocia la anosmia de inicio reciente con síntomas de Covid-19 leves o ausentes.

El siguiente bloque relaciona la anosmia y ageusia en Covid-19 con afectación leve y como predictores de enfermedad temprana.

En Spadera et al (2020), se ha visto que las alteraciones olfativas no son reconocidas generalmente, debido a su gradual aparición por lo que autoinformes de alteraciones del olfato subestiman los niveles de disfunción detectados por pruebas cuantitativas. Muchos de estos pacientes, con pérdida del olfato, también presentaron alteraciones del gusto. El análisis de asociación entre fiebre y la pérdida de olfato reveló que en el 40% de los casos, la pérdida de olfato estuvo presente en ausencia de fiebre, y en el 14,4% de los casos hubo una aparición de los dos síntomas simultáneamente, mientras que la fiebre nunca siguió a la anosmia. Por lo tanto, el uso de la fiebre como herramienta de detección puede resultar ineficaz en las etapas iniciales de la enfermedad que representan aquellas con la carga viral más alta y con mayor riesgo de propagar la infección. De hecho, los pacientes con Covid-19 parecen tener la carga viral más alta cerca de la presentación, lo que podría explicar la naturaleza de rápida propagación de esta epidemia.

En Altin et al (2020), se ha visto que las alteraciones olfatorias y/o gustativas pueden representar un marcador temprano de la enfermedad. Podrían incluso ocurrir en la ausencia de otros síntomas sugestivos de Covid-19. La evidencia favorece la consideración de la hiposmia o la hipogeusia como indicadores tempranos de infección por SARS-Cov2 antes de que el síndrome clínico se desarrolle por completo. En la actualidad, sin embargo, existe una falta de claridad sobre hasta qué punto estos síntomas son un factor de riesgo de ingreso hospitalario, son el resultado del virus o simplemente se deben al sesgo del observador. Establecer la relación temporal entre Covid-19 y la hiposmia/hipogeusia es esencial si estos síntomas son valiosos marcadores de enfermedades que de otro modo serían asintomáticas.

En Lee et al (2020), la ageusia puede ser un resultado secundario de una disfunción olfativa. Sin embargo, el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina se expresa ampliamente en las células epiteliales de la mucosa oral. El daño a las células epiteliales de la mucosa de la cavidad oral puede explicar la ageusia observada en la etapa temprana de Covid-19. Esta evidencia puede explicar el mecanismo patogénico subyacente a la anosmia y ageusia en Covid-19. La anosmia y ageusia parecen ser una parte importante de los síntomas para el diagnóstico temprano de la infección, particularmente en estadios tempranos y pueden ser los únicos síntomas presentes en pacientes con síntomas leves o moderados hasta pacientes supuestamente asintomáticos, por lo que deben tenerse en cuenta para la sospecha y el diagnóstico de Covid-19.

La relación entre los casos leves o moderados de Covid-19 y la afectación del sistema nervioso podrían estar relacionados con la respuesta inflamatoria sistémica. Esto podría ser debido a la activación de la inmunidad innata que conduce en casos severos a una “tormenta de citocinas” responsable de complicaciones tromboembólicas agudas y enfermedades neurológicas inflamatorias inmunes post-infecciosas que probablemente involucren tanto la reacción inmunitaria mediada por células como el sistema inmunológico humoral. (30) Esto podría explicar que, si no se produce la activación de la inmunidad porque se ha producido una entrada directa al sistema nervioso central por el bulbo olfatorio, no se produciría una activación sistémica de la inmunidad y por lo tanto no se produciría una tormenta de citosinas. Al evitar esta tormenta se evitan complicaciones como el shock, explicando así la poca sintomatología sistémica de estos pacientes, sobretudo al inicio de la infección. Aunque podría ser interesante continuar a estos pacientes pocos sintomáticos ya que podrían presentar más secuelas neurológicas post-ífecciosas que en otros casos donde no ha habido alteraciones quimiosensitivas.

## CONCLUSIONES.

Existe una relación entre la presencia de alteraciones quimiosensitivas y la infección de SARS-Cov2 que deben utilizarse como síntomas para el reconocimiento y aislamiento temprano de los pacientes debido a que es la única forma de presentación de infección en algunos pacientes supuestamente asintomáticos.

No se ha podido determinar si hay relación entre la presencia de anosmia y/o ageusia y la severidad de la enfermedad por infección de SARS-Cov2. Casi todos los estudios incluidos eran retrospectivos por lo que puede haber un sesgo de selección de la población a estudio en todos ellos. Para poder encontrar una relación inequívoca debería hacerse un estudio prospectivo con seguimiento de todos los pacientes, incluyendo a aquellos que se ingresan en el hospital.

Los principales sesgos que presentaron todos los estudios fue el sesgo de realización debido a que eran estudios retrospectivos por lo que tanto los pacientes como los investigadores sabían lo que se estaba investigando. Otro sesgo prevalente en casi todos los estudios fue el sesgo de selección ya que varios estudios eligieron a la población por cercanía y disponibilidad por lo que puede haber muestras no representativas del conjunto de la población.

No se ha podido establecer una relación causal entre la severidad de la infección y la anosmia y/o ageusia. Por tanto, son necesarios estudios clínicos prospectivos controlados para aumentar el nivel de evidencia científica y esclarecer los resultados encontrados en esta revisión, así como para poder redirigir los recursos sanitarios y económicos a los pacientes con Covid-19 severo de una manera más eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis [Internet]. Vol. 41, Trends in Immunology. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Feb 19]. p. 1100–15. Available from: [/pmc/articles/PMC7556779/](https://pmc/articles/PMC7556779/)
2. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. Vol. 77, Journal of Clinical Neuroscience. Churchill Livingstone; 2020. p. 13–6.
3. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 251, Journal of Pathology. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 228–48.
4. Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Allergy and Immunology Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options.
5. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 May 28 [cited 2021 Mar 16];382(22):2081–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2008457>
6. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations [Internet]. Journal of Molecular Neuroscience. Humana Press Inc.; 2021 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464535/>
7. Tsioutis C, David B, Delforce SJ, Maglio M, Salamanna F, Landini MP, et al. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. Frontiers in Medicine | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2020;7:594495. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
8. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 ( [ACE2](#) ), [SARS-CoV](#) -2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 ( [COVID](#) -19). The Journal of Pathology [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2021 Feb 5];251(3):228–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.5471>
9. Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. Medical Hypotheses [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Feb 25];146:110406. Available from: [/pmc/articles/PMC7678428/](https://pmc/articles/PMC7678428/)

10. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* [Internet]. 2020 Nov 13 [cited 2021 May 7];370(6518):856–60. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
11. Manuel Romero-Sánchez C, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 The ALBACOVID registry. 2020;95:1060–70.
12. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Feb 25];419:117163. Available from: </pmc/articles/PMC7527278/>
13. Mazzatenta A, Neri G, D'Ardes D, de Luca C, Marinari S, Porreca E, et al. Smell and Taste in Severe CoViD-19: Self-Reported vs. Testing. *Frontiers in Medicine*. 2020 Dec 2;7.
14. Vaira LA, Hopkins C, Salzano G, Petrocelli M, Melis A, Cucurullo M, et al. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head and Neck* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Feb 25];42(7):1560–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437022/>
15. Kumar L, Kahlon N, Jain A, Kaur J, Singh M, Pandey AK. Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Mar 1];142:110626. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110626>
16. Chary E, Carsuzaa F, Trijolet JP, Capitaine AL, Roncato-Saberan M, Fouet K, et al. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2020 Sep 1;34(5):686–93.
17. Barón-Sánchez J, Santiago C, Goizueta-San Martín G, Arca R, Fernández R. Smell and taste disorders in Spanish patients with mild COVID-19. *Neurologia* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Feb 15];35(9):633–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32900532/>
18. Bianco MR, Modica DM, Drago GD, Azzolina A, Mattina G, de Natale M, et al. Alteration of Smell and Taste in Asymptomatic and Symptomatic COVID-19 Patients in Sicily, Italy. Available from: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>
19. Ninchritz-Becerra E, Soriano-Reixach MM, Mayo-Yáñez M, Calvo-Henríquez C, Martínez-Ruiz de Apodaca P, Saga-Gutiérrez C, et al. Subjective evaluation of smell and taste dysfunction in patients with mild COVID-19 in Spain. *Medicina clinica (English ed)* [Internet]. 2021 Jan 22



- [cited 2021 Feb 25];156(2):61–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33521313>
20. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siati DR, Horoi M, le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Aug 1;277(8):2251–61.
  21. Patel A, Charani E, Ariyanayagam D, Abdulaal A, Denny SJ, Mughal N, et al. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Sep 1;26(9):1236–41.
  22. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Mar 1]. p. 2089–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320008/>
  23. Spadara L, Viola P, Pisani D, Scarpa A, Malanga D, Sorrentino G, et al. Sudden olfactory loss as an early marker of COVID-19: a nationwide Italian survey. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Feb 25];278(1):247–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749606/>
  24. Altin F, Cingi C, Uzun T, Bal C. Olfactory and gustatory abnormalities in COVID-19 cases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Feb 26];277(10):2775–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32577902/>
  25. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *Journal of Korean Medical Science* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Feb 12];35(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383370/>
  26. Mannan Baig A. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. 2020; Available from: <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00349>
  27. Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, Priori A, Mazzanti M, Centanni S, et al. First ultrastructural autaptic findings of sars-cov-2 in olfactory pathways and brainstem [Internet]. Vol. 86, *Minerva Anestesiologica*. Edizioni Minerva Medica; 2020 [cited 2021 May 19]. p. 678–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32401000/>
  28. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, Deconde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19.
  29. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siati DR, Horoi M, le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the

coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Mar 1];277(8):2251–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

30. Scoppettuolo P, Borrelli S, Naeije G. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* [Internet]. 2020 May [cited 2021 Feb 12];5:100094. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33521692/>

## ANEXOS.

**Figura 1. Cuestionario DyNaCHRON de estudio Chary et al.**

Olfaction loss self-assessment grid (extracted from the DyNaCHRON questionnaire first 10 questions)

CIRCLE A NUMBER BETWEEN 0 and 10

1. Do you experience difficulty smelling things? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2. Do you find it hard to detect "dangerous" smells (gas, petrol, smoke, smell of something burning...)? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3. Do you experience difficulty perceiving kitchen smells (smell of coffee, hot bread, a dish that is simmering or being heated up...)? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Do you have difficulty recognizing the taste of food? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5. Do you have difficulty perceiving the smell of hygiene products (soap, cologne, perfume, household cleaning products...)? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6. Do you experience difficulties detecting "bad smells" (toilets, decomposing matter, certain cheeses, sweat ...)? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7. Does it bother you not to perceive your own body smells (perspiration, WC ...)?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
8. Does it bother you not to smell the body smells of others? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
9. Do you experience difficulty perceiving the sweet or savory taste of food?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
10. Does this difficulty smelling affect your mood? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Figura 2 anexos. Versión corta del cuestionario QOD-NS, utilizado en los estudios Ninchritz-Becerra et al y Lechien et al.**

---

Short version QOD-NS items

---

Changes in my sense of smell isolate me socially

The problems with my sense of smell have a negative impact on my daily social activities

The problems with my sense of smell make me more irritable

Because of the problems with my sense of smell, I eat out less

Because of the problems with my sense of smell, I eat less than before (loss of appetite)

Because of the problems with my sense of smell, I have to make more effort to relax

I'm afraid I'll never be able to get used to the problems with my sense of smell.

Short version QOD-NOS total score

---

Tabla resumen de los estudios incluidos en la revisión.

Autor, Fecha, País	Título, revista, referencia, páginas, Nº de pacientes, Pérdidas, Edad media	Tipo de estudio/ Objetivos	Resultados	Riesgo de sesgos /Limitaciones	Conclusiones
<b>Romero-Sánchez et al, 2020, España</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19.</li> <li>• Neurology.</li> <li>• 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070.</li> <li>• 12 páginas.</li> <li>• 841 pacientes.</li> <li>• 197(muertes).</li> <li>• 66.4 años.</li> </ul>	Estudio retrospectivo de casos y controles/ Determinar si las manifestaciones neurológicas son comunes en pacientes hospitalizados por Covid-19 y describir las principales características.	La anosmia se presentó en 4,9% de los pacientes y la disgeusia en el 6,2%. Estos síntomas ocurrían en estadíos iniciales y eran más frecuentes en casos más leves.	Alta variabilidad de la prevalencia de anosmia y disgeusia que puede estar subestimada por sesgo de selección. Es descriptivo y retrospectivo, por lo que no se puede determinar con exactitud la causalidad de los problemas neurológicos con el Sars-Cov2.	Las manifestaciones neurológicas son comunes en pacientes hospitalizados por Covid-19. En este estudio más de la mitad de los pacientes presentaban algún tipo de manifestación neurológica.
<b>Talavera et al, 2020, España</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19.</li> <li>• Elsevier/ Journal of neurological sciences.</li> <li>• 2020 Dec 15;419:117163.</li> <li>• 7 páginas.</li> <li>• 576 pacientes.</li> <li>• 127 (muertes).</li> <li>• 67.2 años.</li> </ul>	Estudio de cohorte retrospectivo/ Evaluar si la presencia de anosmia influye en la prognosis de Covid-19 en	Un 25,3% de la muestra presentó anosmia. Se vio que los pacientes con anosmia tenían menos probabilidades de ser ingresados en UCI.	La población era de pacientes hospitalizados. La muestra se extrajo de un solo centro. Es un estudio retrospectivo donde los datos que se han coleccionado pueden ser incompletos. Además, otras causas que producen anosmia no pueden ser excluidas.	La presencia de anosmia era un predictor independiente de buen resultado reflejado en una menor tasa de mortalidad intrahospitalaria y menos ingresos en la UCI. Esto podría estar relacionado con una presentación clínica diferente

		pacientes hospitalizados.		Por último, no se evaluó la severidad ni la duración o las características de la anosmia.	que puede estar asociada a una respuesta inmune e inflamatoria más benigna al Sars-Cov2.
<b>Mazzatenta et al, 2020, Italia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Smell and taste in severe Covid-19: Self-reported vs testing.</li> <li>• Frontiers in medicine.</li> <li>• 2020 Dec 2;7:589409.</li> <li>• 11 páginas.</li> <li>• 100 pacientes.</li> <li>• -</li> <li>• 63 años.</li> </ul>	Estudio transversal de casos y controles/ Investigar la severidad del Sars-Cov2 comparando el autoinforme con una prueba objetiva del olfato y el gusto, y su posible correlación con otros síntomas.	Se utilizó una prueba objetiva que reveló la distribución de los pacientes hiposmia (34%), hiposmia severa (48%) y anosmia (13%) en Covid-19 severo. En los pacientes con Covid-19 grave, el gusto se perdió en el 4,3% de los individuos normósicos, en el 31,9% de los hipósicos, en el 46,8% de los hiposmicos graves y en el 17% de los anósicos.	Cantidad pequeña de los participantes. Discrepancia con otros estudios del tiempo de infección y cuando se realiza la prueba. Recoge datos de un único hospital. Se enfoca solo en Covid-19 severo por la falta de información comparando con asintomáticos y pacientes leves/moderados.	La mayoría de los pacientes con Covid-19 informan de anosmia grave, la mayoría de los sujetos tienen deterioro olfatorio en lugar de deterioro del gusto y, finalmente, el deterioro olfatorio se correlaciona con el inicio de los síntomas y la hospitalización (p <0,05).
<b>Vaira et al, 2020, Italia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study.</li> <li>• New York Head and Neck Society.</li> <li>• 2020 Jul;42(7):1560-1569.</li> </ul>	Estudio de cohortes multicéntrico/ Obtener datos objetivos de desordenes	256 (74,2%) pacientes reportaron desordenes quimiosensitivos pero de los 89 (30,1%) pacientes restantes que no reportaron, se demostró objetivamente que tenían	Todos los pacientes estaban en cuarentena domiciliaria y la prueba realizada de forma remota tiende a sobrestimar ligeramente el umbral olfativo que luego se compensó	Los pacientes infra-informan de los trastornos quimiosensitivos. Contrariamente a informes recientes, tales pruebas objetivas refutan la propuesta

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 páginas.</li> <li>• 345 pacientes.</li> <li>• -</li> <li>• -</li> </ul>	quimiosensitivos durante el Covid-19.	hiposmia. No hubo correlación significativa entre la severidad de estos síntomas con la evolución a Covid-19 severo.	con una evaluación más crítica de la capacidad discriminativa.	de que la presencia de disfunción olfativa y gustativa puede predecir un curso más leve, pero en cambio sugiere que aquellos con enfermedades más graves descuidan tales síntomas en el contexto de una enfermedad respiratoria grave.
<b>Kumar et al, 2020, India</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loss of smell and taste in COVID 19 infection in adolescents.</li> <li>• Elsevier/ Journal pediatrics otorhinolaryngology.</li> <li>• 2021 Mar;142:110626.</li> <li>• 3 páginas.</li> <li>• 141 pacientes.</li> <li>• -</li> <li>• 15.2 años.</li> </ul>	Estudio prospectivo de cohortes/ Estudiar la prevalencia, el curso clínico y los resultados de disfunción olfatoria y gustativa en pacientes adolescentes Sars-Cov2 positivos	40 pacientes (28,4%) tenían disfunción olfatoria o gustatoria. De estos 40 pacientes, 28 (19,8%) tenían ambos. De los 34 pacientes con disfunción olfatoria (24,1%), 16 tenían hiposmia y 18 se quejaban de anosmia. 34 pacientes (24,1%) tenían disgeusia.	No se utilizó una prueba olfativa y gustativa objetiva, debido al riesgo de exposición de los trabajadores de la salud. Todos los síntomas fueron autoinformados por los pacientes. Este estudio incluyó solo a pacientes con enfermedad leve a moderada. Los pacientes con enfermedad grave no se incluyeron en el estudio. Además, los trastornos del olfato y del gusto se pueden confundir si no se miden por separado.	La pérdida de olfato y gusto son síntomas comunes en adolescentes con Covid-19. Se recuperan espontáneamente después de varias semanas con la resolución de otros síntomas.

<b>Chary et al, 2020, Francia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in Covid-19 infection: A prospective multicenter study.</li> <li>• American Journal of Rhinology &amp; Allergy.</li> <li>• 2020 Sep;34(5):686-693.</li> <li>• 8 páginas.</li> <li>• 115 pacientes.</li> <li>• -</li> <li>• 47 años.</li> </ul>	<p>Estudio de casos multicéntrico/ Analizar la prevalencia de estas deficiencias neurosensoriales en pacientes con Covid-19 y evaluar la recuperación a corto plazo.</p>	<p>81 pacientes (70%) informaron trastornos olfatorios y gustativos. Se presentaron con mayor frecuencia en la población femenina, los jóvenes y los pacientes confinados en casa con formas sintomáticas leves. La tasa de formas graves de Covid-19 que necesitaron cuidados intensivos fue mayor en pacientes sin deficiencias neurosensoriales.</p>	<p>Las enfermeras y los médicos a menudo son mujeres y este estudio solo incluyó al equipo sanitario. Se realizaron cuestionarios telefónicos por lo que puede haber sesgo de información o de medición.</p>	<p>Las disfunciones olfatorias y gustativas relacionadas con Covid-19 se informan con frecuencia y son prevalentes en formas sintomáticas leves de la enfermedad. La recuperación en la mayoría de los casos parece rápida y completa.</p>
<b>Barón-Sanchez et al, 2020, España</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación del sentido del olfato y del gusto en la enfermedad leve por coronavirus (Covid-19) en pacientes españoles.</li> <li>• Sociedad española de Neurología.</li> <li>• Nov-Dec 2020;35(9):633-638.</li> <li>• 6 páginas.</li> <li>• 101 pacientes.</li> <li>• 15 (Excluidos).</li> <li>• 44.61 años.</li> </ul>	<p>Estudio observacional transversal/ Investigar la evolución clínica de los trastornos del olfato y el gusto en la enfermedad leve por Covid-19 en pacientes españoles.</p>	<p>El 91,8% de los sujetos con afectación del olfato o del gusto tuvieron una PCR positiva. El 6,5% presentó anosmia y ageusia de forma aislada. El 93,5% manifestó otros síntomas leves asociados: cefalea (51,6%), tos (51,6%), mialgias (45,2%), astenia (38,7%), congestión nasal o rinorrea (35,5%), fiebre (41,9%), febrícula (29%),</p>	<p>Debido a la situación pandémica un gran número de pacientes no se pudo acceder a la realización de una PCR. No se hizo una evaluación objetiva de las funciones olfativas y gustativas. Los pacientes incluidos en la muestra eran sanitarios y allegados, por lo que pueden no ser representativos de la población infectada pero fue la población a la que se pudo acceder con mayor facilidad.</p>	<p>Los trastornos olfativos y gustativos son síntomas prevalentes en la infección leve por Sars-Cov-2. Gran parte de los pacientes no presentan congestión nasal o rinorrea asociada y un grupo reducido de pacientes lo presentan de forma aislada.</p>



			odinofagia (25,8%) y diarrea (6,5%).		
<b>Bianco et al, 2020, Italia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteration of smell and taste in asymptomatic and symptomatic COVID-19 patients in Sicily, Italy.</li> <li>• Ear, nose &amp; throat journal.</li> <li>• 2021 Apr;100(2_suppl):182S-185S.</li> <li>• 4 páginas.</li> <li>• 434 pacientes.</li> <li>• 142 (excluidos).</li> <li>• Grupo A 45,4 años.</li> <li>• Grupo B 57 años.</li> </ul>	Estudio prospectivo de casos y controles/ Su objetivo es evaluar la aparición de alteraciones del gusto y del olfato en pacientes asintomáticos y sintomáticos en el sur de Italia.	Los síntomas reportados por pacientes hospitalizados fueron fiebre (71,4%), tos (64,2%), fatiga (82,1%) y disnea (100%), mientras que en pacientes no hospitalizados fueron dolor de garganta (72,7%), rinorrea (77,2%) y alteración del olfato (81,8%). La anosmia/ hiposmia informada en el grupo A y el grupo B fue de 28,5% y 81,8%, respectivamente.	Una falta de recogida objetiva de resultados mediante pruebas psicofísicas o métodos neurofisiológicos es una limitación para el estudio. Además la población de pacientes positivos en este estudio fue pequeño por lo que puede no ser representativo de la población general.	Estos resultados preliminares indican que la mayoría de los pacientes positivos al SARS-Cov2 en el sur de Italia no requirieron hospitalización y presentaron síntomas más leves o ningún síntoma y se produjeron alteraciones en el gusto y del olfato.
<b>Ninchritz-Becerra et al, 2020, España</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjective evaluation of smell and taste dysfunction in patients with mild Covid-19 in Spain.</li> <li>• Elsevier España</li> <li>• 2021 Jan 22;156(2):61-64.</li> <li>• 4 páginas.</li> <li>• 1411 pacientes.</li> <li>• 368 (no completaron el estudio).</li> <li>• 39 años.</li> </ul>	Estudio prospectivo de cohortes/ Investigar la prevalencia de la pérdida del olfato y gusto en España	826 pacientes (79,2%) describieron un trastorno del olfato, 662 (63,4%) como pérdida total y 164 (15,7%) parcial. 718 pacientes (68,8%) notaron algún grado de disfunción del gusto. Hubo una asociación significativa entre ambos trastornos. La disfunción olfativa fue el primer síntoma en	La limitación principal fue el uso de un cuestionario telemático que puede subestimar el umbral olfativo. Otra limitación fue el tiempo de seguimiento que fue máximo de un mes.	Se debe considerar la repentina pérdida de olfato y gusto como alta sospecha de infección por Sars-Cov-2.

			el 17,1%. Las mujeres se vieron significativamente más afectadas por las disfunciones olfativas y gustativas ( $p < 0,001$ ).		
<b>Lechien et al, 2020, Alemania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (Covid-19): a multicenter European study.</li> <li>• European Archives of Oto-rhino-Laryngology.</li> <li>• 2020 Aug;277(8):2251-2261.</li> <li>• 11 páginas.</li> <li>• 417 pacientes.</li> <li>• -</li> <li>• 36,9 años.</li> </ul>	Estudio multicéntrico de cohortes/ Investigar la aparición de alteraciones olfativas y gustativas en pacientes confirmados de Covid-19	El 85,6% y el 88,0% de los pacientes informaron disfunciones olfativas y gustativas, respectivamente. Hubo una asociación significativa entre ambos trastornos. Las mujeres se vieron significativamente más afectadas por las disfunciones olfativas y gustativas que los hombres. Los resultados apoyan que las disfunciones olfatorias y gustativas son prevalentes en pacientes con infección leve/moderada.	Una falta de recogida objetiva de resultados mediante pruebas psicofísicas o métodos neurofisiológicos es una limitación para el estudio. La muestra consistía en jóvenes e infección leve/moderada con pocas comorbilidades por lo que puede no ser representativo de la población infectada. Otra limitación es la falta de seguimiento en el periodo de recuperación.	Disfunciones olfatorias y gustativas son prevalentes en pacientes europeos confirmados por Covid-19, que pueden no tener otros síntomas nasales. La repentina anosmia o ageusia necesitan ser reconocidos como síntomas importantes de infección por Sars-Cov 2.
<b>Patel et al, 2020, Reino Unido</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2.</li> <li>• Elsevier/ Clinical Microbiology and Infectious diseases.</li> </ul>	Estudio retrospectivo de cohortes / Investigar la prevalencia de	77/141 (55%) informaron anosmia y ageusia, 9 informaron solo ageusia y 3 solo anosmia. 45 pacientes presentaban síntomas de COVID-19 y/o	La limitación principal fue el uso de un cuestionario telemático que puede subestimar el umbral olfativo.	Más de la mitad de los pacientes positivos informaron anosmia y ageusia, lo que sugiere que estas deben agregarse a la definición de

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2020 Sep;26(9):1236-1241.</li> <li>• 6 páginas.</li> <li>• 219 pacientes.</li> <li>• 74 (no pudieron ser contactados).</li> <li>• 45,6 años.</li> </ul>	anosmia y ageusia en pacientes adultos con infección confirmada de Sars-Cov-2.	anosmia en curso; 107/141 (76%) pacientes tenían contactos en el hogar, y de 185 contactos en el hogar no evaluados, 79 (43%) tenían síntomas de COVID-19 y 46/79 (58%) informaron anosmia. Seis contactos domésticos solo tenían anosmia.		caso y usarse para guiar los protocolos de autoaislamiento. Esta adaptación puede ser integral a la búsqueda de casos en ausencia de pruebas a nivel de población.
<b>Spinato et al, 2020, Estados Unidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with Sars-Cov-2 infection.</li> <li>• Journal of the American Medical Association.</li> <li>• 2020 May 26;323(20):2089-2090.</li> <li>• 3 páginas.</li> <li>• 374 pacientes.</li> <li>• -.</li> <li>• 56 años.</li> </ul>	Estudio cohortes/ Evaluar la prevalencia, intensidad y tiempo de alteración del gusto y olfato en pacientes con infección por Sars-Cov-2.	130 pacientes (64,4%) informaron alteración del sentido del olfato o del gusto, con una puntuación mediana de SNOT-22 de 4. De 130 pacientes que informaron un sentido del olfato o del gusto alterado, 45 (34,6%) también informaron congestión nasal. Fueron informados como los únicos síntomas por 6 pacientes (3,0%). La alteración del sentido del olfato o del gusto fue más frecuente entre 105 mujeres	Los datos fueron autoinformados y se basaron en una encuesta transversal, la muestra era relativamente pequeña y geográficamente limitada, no se incluyeron pacientes más graves y no se dispuso de datos sobre el curso posterior de la enfermedad. Se ha demostrado que el cuestionario - 22 pueden tener dificultades para cuantificar la función olfativa.	Alteraciones en el olor y el gusto fueron reportados frecuentemente por leves sintomáticos de infección por Sars-Cov-2 y comunmente era el primer síntoma en aparecer. La anosmia y la ageusia deberían tenerse en cuenta como marcadores en estadios iniciales de la enfermedad por Covid-19.

			(72,4%) que entre 97 hombres (55,7%).		
<b>Spadera et al, 2020, Italia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudden olfactory loss as an early marker of COVID-19: a nationwide Italian survey.</li> <li>• European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</li> <li>• 2021 Jan;278(1):247-255.</li> <li>• 9 páginas.</li> <li>• 180 pacientes.</li> <li>• -</li> <li>• 39.6 años.</li> </ul>	<p>Estudio retrospectivo transversal/ El objetivo es verificar la asociación de la disfunción olfatoria y el Covid-19, aportando una base para la continuación de estudio en ese campo.</p>	<p>La pérdida olfatoria repentina estaba presente como un síntoma inicial en el 46,7% de los sujetos, y en el 16,7% era el único síntoma. Entre los casos confirmados de Covid-19 fue el único síntoma presente en el 19,2% de los pacientes.</p>	<p>No todos los pacientes fueron confirmados de tener Sars-Cov2 mediante técnicas de laboratorio por la situación epidemiológica. Además muchos de los que contestaron el cuestionario fueron sanitarios por lo que la muestra podría no ser representativa de la población.</p>	<p>La pérdida olfatoria repentina es un síntoma temprano en pacientes Covid-19 considerados asintomáticos.</p>
<b>Altin et al, 2020, Alemania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olfactory and gustatory abnormalities in COVID-19 cases.</li> <li>• European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.</li> <li>• 2020 Oct;277(10):2775-2781.</li> <li>• 7 páginas.</li> <li>• 81 pacientes + 40 (Grupo Control).</li> <li>• -</li> </ul>	<p>Estudio prospectivo de casos y controles/ El objetivo era informar los resultados de las pruebas olfativas y gustativas</p>	<p>50 (61,7%) pacientes Covid-19 positivos tenían quejas relacionadas con el olfato. La distribución de los síntomas olfativos en el grupo de casos difirió en el nivel de significación estadística del grupo de control. En cuanto a las anomalías</p>	<p>Los casos incluidos eran pacientes hospitalizados en el momento de la evaluación, pero los investigadores no disponían de datos sobre su resultado clínico en el momento de redactar este artículo. El estudio se realizó cuando el Covid-19 era pandémico</p>	<p>Las disfunciones olfativas y gustativas están fuertemente asociadas con la infección por SARS-CoV-2. La hiposmia con o sin hipogeusia es potencialmente un indicador confiable de COVID-19 latente.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo de casos 54,16 años.</li> <li>• Grupo de controles 55 años.</li> </ul>	integrales en una serie de pacientes hospitalizados.	gustativas, dentro del grupo de casos, 22 personas (27,2%) tenían disfunción del gusto. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de anomalías gustativas entre casos y controles.	y el uso de técnicas avanzadas de diagnóstico estaba contraindicado debido al riesgo de infección cruzada por el virus.	
<b>Lee et al, 2020, Korea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients.</li> <li>• Journal of Korean medical science.</li> <li>• 2020 May 11;35(18):e174.</li> <li>• 6 páginas.</li> <li>• 3191 pacientes.</li> <li>• -</li> <li>• 44 años.</li> </ul>	<p>Estudio retrospectivo cohortes/</p> <p>Determinar la prevalencia de anosmia y ageusia para evaluar su importancia diagnóstica</p>	Se observó anosmia aguda o ageusia en el 15,3% (488/3191) de los pacientes en la etapa temprana de COVID-19 y en el 15,7% (367/2342) de los pacientes con una gravedad de la enfermedad de asintomática a leve. Su prevalencia fue significativamente más común entre las mujeres y los individuos más jóvenes	La limitación principal fue el uso de un cuestionario telemático que puede subestimar el umbral olfativo.	La anosmia y la ageusia parecen ser una parte importante en los síntomas para el diagnóstico de Covid-19, particularmente en estadios iniciales de la enfermedad.

## Checklist para estudios de cohortes SIGN.

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In a well conducted cohort study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		

1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
-----	---	--	--

#### ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>

#### CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
------	--	--	-----------------------------

#### STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		



Checklist para los estudios de casos y controles SIGN.

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> )			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b><i>In an well conducted case control study:</i></b>			<b><i>Does this study do it?</i></b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations.	Yes Can't say	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls.	Yes Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases:  Controls:	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences.	Yes Can't say	No
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls.	Yes Can't say	No
1.7	It is clearly established that controls are non-cases.	Yes Can't say	No

ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes  Can't say	No  Does not apply
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way.	Yes  Can't say	No
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes  Can't say	No
STATISTICAL ANALYSIS			

1.11	Confidence intervals are provided.	Yes	No
------	------------------------------------	-----	----

## Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) <input type="checkbox"/>  Acceptable (+) <input type="checkbox"/>  Unacceptable – reject <input type="checkbox"/>  0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	Yes	No
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		

**Checklist para estudios transversales NIH.**

**QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR OBSERVATIONAL COHORT AND CROSS-SECTIONAL STUDIES. (NIH)**

**CRITERIA**

**YES NO, OTHER: (Cannot determine (CD); Not applicable (NA), Not reported (NR)))**

1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Was the study population clearly defined?			
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?			
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(S) being measured?			
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?			
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			

12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?


<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
<b>Romero-Sánchez et al, Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19, 2020, Neurology, 12</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In an well conducted case control study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. Puede haber un sesgo de selección por la situación de pandemia en la que se hizo el estudio donde la población a estudiar era limitada.	Yes Can't say X	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Se obtuvo la muestra de pacientes hospitalizados y se les separó siguiendo unos criterios en casos severos y casos no severos de Covid-19.	Yes X Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 39.1%	
		Controls: 60.9%	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Un ejemplo son los síntomas asociados con pares cranes donde se vio que eran significativamente más comunes en casos no severos de Covid-19 comparado con casos severos de Covid-19.	Yes X Can't say	No

1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Se utilizaron los criterios de La sociedad americana de enfermedades infecciosas/ Sociedad americana torácica para establecer y definir las características de cada grupo.	Yes X Can't say	No
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. En este caso el grupo control era casos no severos de Covid-19.	Yes Can't say	No X
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes Can't say	No Does not apply X
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Se confirmó que todos los casos eran positivos para SARS-Cov2 mediante una PCR o un test de anticuerpos IgG o IgM.	Yes X Can't say	No
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta, aunque no pudieron ser modificados completamente por el contexto pandémico como por ejemplo que los pacientes elegidos fuesen los hospitalizados, ya que la muestra podría no ser representativa.	Yes X Can't say	No

STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided. Un ejemplo sería en IC al 95% dado para la Anosmia donde dice que esta entre 0,2-0-9.	Yes X	No
<b>Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Pudo haber sesgo de selección debido al contexto pandémico del momento.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) X Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? Debido a que es un estudio descriptivo y retrospectivo no se puede determinar sin ninguna duda si los problemas neurológicos son causados solamente por el SARS-Cov2 o si pudieron	Yes Can't say X	No

	haber otros factores como la inmunidad cruzada, reacción inflamatoria o efectos secundarios de los tratamientos.		
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? Estos resultados podrían extrapolarse a pacientes hospitalizados pero podrían no ser representativos de la comunidad en general.	Yes X	No
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	Las manifestaciones neurológicas son comunes en pacientes hospitalizados por Covid-19. Hay una amplia variedad de síntomas neurológicos que pueden relacionarse con daño directo o indirecto del tejido neurológico. Se recomienda a los médicos de primera línea tener en cuenta estos síntomas para el manejo de la infección y un rápido reconocimiento de esta.		

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
<b>Talavera et al, Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19, 2020, Elsevier, 7</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In an well conducted case control study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. ¿Puede predecir la anosmia la mortalidad intra-hospitalaria?	Yes X Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. Puede haber un sesgo de selección por la situación de pandemia en la que se hizo el estudio donde la población a estudiar era limitada. La población a estudio eran hospitalizados.	Yes Can't say X	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Se obtuvo la muestra de pacientes hospitalizados y se les separó dependiendo de si presentaban Anosmia o no .	Yes X Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 146 (25,3%)	
		Controls: 430 (74,7%)	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Un ejemplo sería la tabla de variables demográficas, frecuencia de riesgos cardiovasculares y comorbilidades entre los dos grupos.	Yes X Can't say	No



1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Se preguntó a los pacientes sobre la presencia de anosmia para diferenciar ambos grupos.	Yes X Can't say	No
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. En este caso el grupo control era casos de Covid-19 sin anosmia.	Yes Can't say	No X
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes Can't say	No Does not apply X
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Se confirmó que todos los casos eran positivos para SARS-Cov2 mediante una PCR o un test serológico.	Yes X Can't say	No
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta, aunque no pudieron ser modificados completamente por el contexto pandémico como por ejemplo que los pacientes elegidos fuesen los hospitalizados, ya que la muestra podría no ser representativa.	Yes Can't say X	No

STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes X	No
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Pudo haber sesgo de selección debido al contexto pandémico del momento. La muestra se obtuvo de un solo centro sanitario, en los que los protocolos y el manejo puede diferir a los del resto de centros.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) X Unacceptable reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? Debido a que es un estudio descriptivo y retrospectivo puede haber datos incompletos. No se pudo obtener	Yes Can't say X	No

	una prueba de neuroimagen de todos los pacientes con anosmia. Tampoco se pueden excluir otras causa, aunque infrecuentes, de anosmia.		
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? Estos resultados podrían extrapolarse a pacientes hospitalizados pero podrían no ser representativos de la comunidad en general. Además la muestra es de un solo centro el cual puede tener protocolos diferentes al de otros por lo que puede no ser representativo.	Yes X	No
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	La presencia de Anosmia era un predicador independiente de buen pronóstico como se refleja en una menor tasa de mortalidad intra-hospitalaria y menor frecuencia de admisión en la UCI. Esto podría estar relacionado con una presentación clínica diferente que puede estar asociado a una respuesta inmune e inflamatoria más benigna hacia el SARS-Cov2.		

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
<b>Mazzatenta et al, Smell and Taste in Severe Covid-19: self-reported vs. Testing, 2020, Frontiers in medicine, 11</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In an well conducted case control study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations.	Yes X Can't say	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Se obtuvo la muestra de pacientes hospitalizados y se les separó dependiendo de si presentaban Anosmia o no .	Yes X Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 100  Controls: positivos: 16, negativos 50	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Mediante la PCR, para ver si los pacientes eran positivos o negativos para Says-Cov-2.	Yes X Can't say	No

1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls.	Yes X Can't say	No
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. En este caso el grupo control eran casos con alteraciones de olfato y gusto sin Covid-19 y sujetos sanos	Yes X Can't say	No
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes Can't say	No Does not apply X
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Se hicieron tests subjetivos y objetivos para compararlos entre si.	Yes X Can't say	No
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta y por eso se hizo un grupo de control positivo donde se aceptaron pacientes con alteraciones del gusto y del olfato por otras causas no Covid-19, como por ejemplo por fallo hepático en tratamiento con diálisis.	Yes X Can't say	No

STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes X	No
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Los resultados pueden ser limitados por el tamaño muestra pequeño, el que solo se incluyeran participantes de una institución médica pero este recibía pacientes de toda la región. Este trabajo se enfoca solo en Covid-19 severo porque hay falta de información comparando los otros grupos llamados asintomáticos o leves/moderados pacientes.	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) X Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? Este estudio muestra una asociación entre la severidad de la infección por SARS-Cov2 y la	Yes X Can't say	No

	hiposmia y anosmia, pero futuros estudios deberían ser realizados debido a las limitaciones de este.		
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? Estos resultados podrían extrapolarse a pacientes severos hospitalizados pero podrían no ser representativos de la comunidad en general. Además la muestra es de un solo centro y el tamaño muestral es pequeño.	Yes X	No
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	Los resultados concuerdan con un estudio reciente en pacientes hospitalizados por Covid-19. Por eso es posible que la hiposmia, severa hiposmia y anosmia estén directamente relacionados con la severidad de infección por SARS-Cov2. Es necesario realizar más investigaciones para confirmar estos resultados en una estudio de cohortes más grande de pacientes Covid-19 y para entender mejor como el SARS-Cov2 afecta la vía olfatoria. Finalmente, el test del olfato puede contribuir a la decisión de hacer pruebas en casos sospechosos o guiar las instrucciones de cuarentena.		

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> )			
<b>Vaira et al, Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective Multicenter-study, 2020, Wiley, 10</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In an well conducted case control study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations.	Yes X Can't say	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls.  Criterios de exclusión para ambos grupos: menores de 18 años, antecedentes psiquiátricos o neurológicos, ventilación asistida u otras causas de poca compliance, etc.	Yes X Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 184 (53,3%) hospitalizados  Controls: 161 (46,7%) cuarentena domiciliaria	

1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Se dividió a la muestra desde asintomáticos hasta severa presentación de la enfermedad. Se investigó que no presentaran previamente alteraciones quimiosensitivas en todos los pacientes.	Yes X Can't say	No
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Debido a la situación	Yes X	No
	ambos grupos presentaban la enfermedad pero lo que variaba era la gravedad de presentación y por ende, la hospitalización o no hospitalización de estos.	Can't say	
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. En este caso el grupo control eran casos en cuarentena domiciliaria por Covid-19.	Yes X Can't say	No
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes Can't say	No Does not apply X
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Se utilizaron tests validados y objetivos.	Yes X Can't say	No
CONFOUNDING			

1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta aunque al estar en cuarentena domiciliaria y no poder hacer la prueba en el hospital, sobreestimando ligeramente el umbral olfativo que luego se compensó con una evaluación más crítica de la capacidad discriminativa en comparación con la prueba CCCRC.	Yes X Can't say	No
STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes	No X

## Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Los resultados pueden ser limitados por la muestra, ya que todos formaban parte del equipo del hospital. Se obtuvo la muestra de varios hospitales por lo que podría ser más heterogénea pero todos formaban parte del equipo médico de estos hospitales.	High quality (++) X Acceptable (+) Unacceptable – reject
-----	--	---

		0	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? Los síntomas quimiosensibles durante Covid-19 no deben pasarse por alto ya que no son signos de formas más leves. De hecho, por el contrario, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la duración auto-informada de las alteraciones quimiosensibles y la gravedad del cuadro clínico.	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? Estos resultados podrían extrapolarse a pacientes de la comunidad sanitaria pero podrían no ser representativos de la comunidad en general.	Yes X	No
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	Este estudio aporta mayor evidencia de la alta prevalencia de las alteraciones del gusto y del olfato en asociación con Covid-19. Este es el primer estudio en aportar una aplicación de una prueba de olfato y gusto en casa junto con una prueba psicofísica convencional para determinar la severidad de afectación de estas. Esto subraya que los pacientes no informan lo suficiente la frecuencia de los trastornos quimiosensibles. Contrariamente a los informes recientes, tales pruebas objetivas refutan la propuesta de que la presencia de disfunción olfatoria y gustatoria puede predecir un curso más leve, pero en cambio sugiere que aquellos con enfermedades más graves ignoran tales síntomas en el contexto de la enfermedad respiratoria grave.		



<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>		
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> ) <b>Kumar et al, Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents, 2020, Elsevier, 3</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In a well conducted cohort study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply X
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes X	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. Directamente no se incluyó en el estudio a la gente que no contestó al teléfono en el seguimiento.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply X

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Los participantes sabían qué se estaba investigando, fueron informados tanto ellos como los padres.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No X  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say X	No <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. Una de las limitaciones de este estudio es que las medidas de resultados fueron subjetivas debido a que era lo que los pacientes sentían como gran pérdida o poca pérdida del olfato y del gusto.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No X
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No X  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. No se puede medir más de una vez la anosmia y la ageusia una vez pasada la enfermedad.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta ciertas limitaciones como las consultas telefónicas o que solo pacientes con infección leve o moderados	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

	estuviesen incluidos en el estudio pero por la situación pandémica no se pudo hacer de diferente manera.	Can't say X	
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input type="checkbox"/>	No X
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Se intentó hacer lo más objetivo posible pero tiene ciertas limitaciones comentadas antes las cuales no fueron modificadas. Puede haber sesgo de detección debido a la utilización de cuestionarios.</i>	High quality (++)  Acceptable (+)  Unacceptable—reject X	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes  Can't say X	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? <i>Podrían aplicarse a adolescentes con infección leve o moderada de ese centro sanitario ya que se obtuvo la muestra solo de un centro, pero no podría no ser representativo de la población general</i>	Yes X	No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		
	La pérdida del olfato y gusto son síntomas comunes en pacientes con COVID-19 y pueden ser la única sintomatología en algunos pacientes. Estos síntomas pueden ayudar en un diagnóstico temprano y reducir la propagación de la infección. Hay datos limitados de la prevalencia de disfunción olfativa y gustativa en adolescentes. Es este estudio la prevalencia en adolescentes de esta disfunción fue de un 28,4%, y esta se resuelve espontáneamente en una o dos semanas.		

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
<b>Chary et al, Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study, 2020, American Journal of Rhinology &amp; Allergy, 8</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In a well conducted cohort study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. <i>Había un solo grupo a estudio.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. <i>En este estudio se buscaban pacientes que estuviesen ya infectados por SarsCov-2.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. No hubo pérdida de participantes debido a que el seguimiento fue en 10 días (poco tiempo).	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply X

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Los participantes sabían qué se estaba investigando, fueron informados de antemano.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No X  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say X	No <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. Las medidas de los resultados eran subjetivas y proporcionadas por los pacientes, los cuales pueden estar alterando el verdadero resultado.	Yes  Can't say	No X
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. Se pone de ejemplo otros estudios con los mismos resultados como el estudio de Kaye et al.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. No se puede medir más de una vez la anosmia y la ageusia una vez pasada la enfermedad.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta ciertas limitaciones como las consultas telefónicas o que el tamaño de la muestra era limitada, pero debido a la situación pandémica no se pudo hacer de forma diferente.	Yes X  Can't say	No <input type="checkbox"/>

STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes <input type="checkbox"/>	No X
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Se tuvieron en cuenta diferentes sesgos como el de selección para intentar evitarlos se utilizaron ciertos criterios de exclusión e inclusión, como por ejemplo para criterios de exclusión utilizaron que los pacientes fueran menores de 18 años, que no pudiesen rellenar el cuestionario (por alteraciones psicológicas-neurológicas), que no fuesen nativos franceses etc.</i>	High quality (++)  Acceptable (+) X  Unacceptable–reject	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? <i>Podrían aplicarse a un grupo limitado, ya que la muestra solo se obtuvo de un centro y podría no ser representativo de la población general</i>	Yes X	No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		
	Las disfunciones del gusto y del olfato relacionadas con el Covid-19 han sido reportados frecuentemente en Europa (70%), por lo que debería servir para detectar y aislar de manera temprana a pacientes poco sintomáticos de la población general. La presencia de estas disfunciones podría ser un factor pronóstico del curso de la enfermedad. La recuperación neurossensorial parece ser rápida y completa en la mayoría de los pacientes. En este estudio no se identificó ningún factor predisponente a una recuperación más lenta.		

Checklist Barón-Sánchez et al.

QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR OBSERVATIONAL COHORT AND CROSS-SECTIONAL STUDIES. (NIH)

**Barón-Sánchez et al, Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles, 2020, Sociedad española de Neurología, 6.**

CRITERIA	YES	NO	OTHER (Cannot determine (CD); Not applicable (NA), Not reported (NR))
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	X		
2. Was the study population clearly defined? Se utilizaron unos criterios de inclusión y exclusión para definir la población a estudio.	X		
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			NR
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants? Se reclutaron pacientes de la población general confinada en sus domicilios durante el periodo comprendido entre el 15 de marzo y el 30 de abril de 2020.	X		
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided? Debido a la situación pandémica la población al alcance de estudio era limitada, por lo que el tamaño muestral era limitado además de que la muestra estaba formada por compañeros sanitarios y allegados.	X		
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(S) being measured? Se vio si los pacientes presentaban SARS-Cov2 mediante una RT-PCR.	X		

7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed? Se hizo un seguimiento desde el primer contacto hasta la finalización de la infección	X		
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)? Se midió mediante anosmia/ageusia total o hiposmia o disgeusia	X		
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? Estaban claramente definidas pero se establecieron pocos niveles de alteración del gusto y del olfato. Además se utilizó un cuestionario que es subjetivo.		X	
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time? Se hizo un seguimiento hasta la finalización de la sintomatología olfativa y gustativa y se midió también el tiempo de recuperación.	X		
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? Debido a que las medidas eran subjetivas porque era un cuestionario hay riesgo de sesgo. Aunque se utilizó un análisis estadístico SPSS para la valoración de los resultados.			CD
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?		X	
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			NR



<p>14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)? Este estudio tuvo ciertas limitaciones como la falta de una evaluación objetiva de las funciones olfativas y gustativas, además se necesitaría más tiempo de estudio para confirmar si los pacientes presentaban un déficit residual olfatorio. En tercer lugar los pacientes incluidos en la muestra fueron compañeros sanitarios y allegados por lo que puede no ser representativo de la población infectada, pero era la población más accesible en la situación de estado de alarma.</p>	X		
--	---	--	--

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> )			
<b>Bianco et al, Alteration of smell and taste in asymptomatic and symptomatic COVID-19 patients in Sicily, Italy, 2020, Ear, Nose &amp; throat journal, 4</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In an well conducted case control study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations.	Yes X Can't say	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Criterios de exclusión para ambos grupos: menores de 18 años, inhabilidad de cooperar por razones físicas o cognitivas, pacientes admitidos en la UCI, pacientes con historia previa de hipo/anosmia o alteraciones gustativas etc.	Yes X Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 28  Controls: 22 (no hospitalizados)	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Se dividió a la muestra entre asintomáticos y	Yes X Can't say	No

	sintomáticos. La muestra de sintomáticos se dividió en hospitalizados y no hospitalizados obteniendo así la muestra final.		
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls. Debido a la situación ambos grupos presentaban la enfermedad pero lo que variaba era la hospitalización o no hospitalización de estos.	Yes X Can't say	No
1.7	It is clearly established that controls are non-cases. En este caso el grupo control eran casos en cuarentena domiciliaria por Covid-19.	Yes X Can't say	No
<b>ASSESSMENT</b>			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes Can't say	No Does not apply X
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Se utilizaron cuestionarios. Se hizo un análisis estadístico con MedCalc software.	Yes X Can't say	No
<b>CONFOUNDING</b>			

1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta aunque al estar en cuarentena domiciliaria y no poder hacer la prueba en el hospital de manera objetiva, lo cual es una limitación.	Yes X Can't say	No
<b>STATISTICAL ANALYSIS</b>			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes	No X

## Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Los resultados pueden ser limitados por el tamaño muestral. Pero se recogieron los datos de manera anónima para evitar riesgo de sesgo.	High quality (++) X Acceptable (+) Unacceptable reject 0	–
-----	--	---	---

2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? En el análisis estadístico se vio que la alteración del gusto y del olfato era más común en pacientes nohospitalizados con un P-Valor de 0.001, por lo que era estadísticamente significativo.	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? Estos resultados podrían extrapolarse a pacientes de la región de Italia donde se hizo el estudio que cumplen los mismos criterios, pero no se podría extrapolar al resto de la población.	Yes X	No
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		
	Estos resultados preliminares indican que la mayoría de pacientes positivos para SARS-Cov2 en Sicilia que no requirieron hospitalización presentaban una sintomatología más leve y alteraciones del olfato y del gusto siendo estos síntomas prodrómicos de infección.		

<b>S I G N</b>	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
<b>Ninchritz-Becerra et al, Subjective evaluation of smell and taste dysfunction in patients with mild COVID-19 in Spain, 2020, Elsevier, 4</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In a well conducted cohort study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. <i>Había un solo grupo a estudio.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. <i>En este estudio se buscaban pacientes que estuviesen ya infectados por SarsCov-2.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	368	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say X	No <input type="checkbox"/> Does not apply

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Los participantes sabían qué se estaba investigando, fueron informados de antemano.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No X  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say X	No <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. Las medidas de los resultados eran subjetivas y proporcionadas por los pacientes, los cuales pueden estar alterando el verdadero resultado.	Yes  Can't say	No X
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. Mencionan la utilización de tests validados para medir el grado de disfunción olfativa y gustativa.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. No se puede medir más de una vez la anosmia y la ageusia una vez pasada la enfermedad.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta ciertas limitaciones como las que era un cuestionario subjetivo.	Yes X  Can't say	No <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS			

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes X	No
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Se escogió un tamaño muestral grande y la reproducibilidad del estudio es bueno. Además se hicieron criterios de inclusión y de exclusión claros.</i>	High quality (++) X Acceptable (+) Unacceptable–reject	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? <i>Podrían aplicarse a ciudadanos españoles pero podría no ser representativo en ciudadanos de otras nacionalidades o que presenten los criterios de exclusión.</i>	Yes X	No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		
	En la actualidad, múltiples publicaciones han encontrado una relación entre la infección por el SarsCov-2 y la disfunción del gusto y/o del olfato. Estos datos sugieren que existe una asociación significativa entre la infección viral y la disfunción olfatoria y gustativa en pacientes con infección leve que podría ser de gran ayuda en el diagnóstico temprano.		

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
<b>Lechien et al, Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study, 2020, Rhinology, 11</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In a well conducted cohort study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. <i>Había un solo grupo a estudio.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. <i>Solo se comenta que un total de 417 pacientes si que realizaron el estudio.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. <i>En este estudio se buscaban pacientes que estuviesen ya infectados por SarsCov-2.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>



1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply X

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. Describen ciertas limitaciones como el hecho de no haber realizado pruebas objetivas, pero debido a la situación pandémica no se pudo realizar de otro modo.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. Las medidas de los resultados eran subjetivas y proporcionadas por los pacientes, los cuales pueden estar alterando el verdadero resultado. Aunque se hizo un análisis estadístico para valorar estos resultados.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. Mencionan la utilización de tests validados para medir el grado de disfunción olfativa y gustativa.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. No se puede medir más de una vez la anosmia y la ageusia una vez pasada la enfermedad.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
CONFOUNDING			

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta ciertas limitaciones como las que era un cuestionario subjetivo.	Yes X  Can't say	No <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes	No X
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Se escogió un tamaño muestral grande y la reproducibilidad del estudio es bueno. Además se hicieron criterios de inclusión y de exclusión claros y se incluyeron pacientes de varios países.</i>	High quality (++) X  Acceptable (+)  Unacceptable–reject	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? Podrían aplicarse a la población general de Bélgica pero solo sería aplicable a la población sanitaria de los otros países que formaron parte ya que fueron voluntarios de esta área los que participaron en el estudio.	Yes X	No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		
	Este estudio es el primero en identificar disfunciones tanto olfativas como gustativas como síntomas significativos en la presentación clínica de la infección europea por COVID-19. Según estos resultados, parece que los pacientes infectados pueden presentar disfunciones olfativas y gustativas sin otras quejas significativas. La anosmia repentina o ageusia debe ser reconocida por la comunidad científica internacional como síntomas importante de infección por COVID-19.		

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>		
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages) <b>Patel et al, New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-Cov2 infection, 2020, Elsevier, 6</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In a well conducted cohort study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Selection of subjects</b>			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. <i>Había un solo grupo a estudio.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. <i>Si, se comenta que 74 personas no contestaron la llamada telefónica.</i>	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. <i>En este estudio se buscaban pacientes que estuviesen ya infectados por SarsCov-2.</i>	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>  Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. Una vez se empezó el estudio no hubo más bajas	0	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say	No <input type="checkbox"/>  Does not apply X

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Es un estudio retrospectivo en el que saben tanto la exposición de los pacientes como el resultado obtenido.	Yes  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. Comentan que puede haber sesgo de recuerdos que puede haber influido en los datos registrados clínicamente, especialmente en los pacientes hospitalizados. También tienen en cuenta la ausencia de pruebas objetivas para definir clínicamente el alcance y la gravedad de la anosmia y ageusia.	Yes X  Can't say	No <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. Las medidas de los resultados eran subjetivas y proporcionadas por los pacientes, los cuales pueden estar alterando el verdadero resultado. Aunque se hizo un análisis estadístico para valorar estos resultados.	Yes X  Can't say	No
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes  Can't say <input type="checkbox"/>	No X  Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. No se puede medir más de una vez la anosmia y la ageusia una vez pasada la enfermedad.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
CONFOUNDING			

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta ciertas limitaciones como las que era un cuestionario subjetivo.	Yes X  Can't say	No <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes	No X
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Se intentó adaptar lo máximo posible pero debido a la situación pandémica tuvieron ciertas limitaciones que aunque se tuvieron en cuenta no se pudieron modificar. Para intentar minimizar el riesgo por ejemplo excluyeron a las personas que no podían dar una duración precisa de anosmia.</i>	High quality (++)  Acceptable (+) X  Unacceptable–reject	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? Podrían aplicarse a la población de Londres que presente las mismas características a los participantes del estudio pero podría no ser representativo de la población general.	Yes X	No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		
	Los hallazgos sugieren que la anosmia y la ageusia se deberían utilizar para la guía de los procedimientos de autoaislamiento. Esto es crítico en ausencia de pruebas a nivel poblacional. Los resultados de esta investigación destacan la necesidad de investigar la anosmia de nueva aparición en la población general, particularmente en aquellos sin otros síntomas. Se necesita una mejor comprensión de los resultados a largo plazo de la anosmia en pacientes con COVID-19.		

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>		
Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i> <b>Spinato et al, Alterations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with Sara-Cov-2 infection, 2020, American medical Association, 3</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider: <ol style="list-style-type: none"> <li>Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..</li> </ol>			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In a well conducted cohort study:</b>			<b>Does this study do it?</b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	
Selection of subjects			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. <i>Había un solo grupo a estudio.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. <i>En este estudio se buscaban pacientes que estuviesen ya infectados por SarsCov-2.</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Can't say <input type="checkbox"/>	Does not apply <input checked="" type="checkbox"/>

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0	
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say	No <input type="checkbox"/> Does not apply X

ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes X Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Es un estudio retrospectivo en el que saben tanto la exposición de los pacientes como el resultado obtenido.	Yes Can't say <input type="checkbox"/>	No Does not apply X
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. Se tiene en cuenta que la recogida de datos es subjetiva porque es un cuestionario además de que la muestra es limitada.	Yes X Can't say	No <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. Las medidas de los resultados eran subjetivas y proporcionadas por los pacientes, los cuales pueden estar alterando el verdadero resultado. Aunque se hizo un análisis estadístico para valorar estos resultados.	Yes X Can't say	No
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes Can't say <input type="checkbox"/>	No X Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. No se puede medir más de una vez la anosmia y la ageusia una vez pasada la enfermedad.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No Does not apply X
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta ciertas limitaciones como las	Yes X Can't say	No <input type="checkbox"/>

	que era un cuestionario subjetivo. Además no se añadieron sujetos al estudio que previamente habían tenido alteraciones del gusto y/o del olfato		
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes X	No
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Se intentó adaptar lo máximo posible pero debido a la situación pandémica tuvieron ciertas limitaciones que aunque se tuvieron en cuenta no se pudieron modificar.</i>	High quality (++)  Acceptable (+) X  Unacceptable–reject	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? <i>Puede estar limitado a pacientes con sintomatología leve pero podría no ser representativo de pacientes con sintomatología grave.</i>	Yes X	No <input type="checkbox"/>
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		
	Las alteraciones en el olfato o el gusto fueron reportadas con frecuencia por paciente con sintomatología leve por infección de SARS-Cov2 y, a menudo, fueron el primer síntoma aparente. Los resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones del estudio. Si se confirman estos resultados en futuros estudios se debe considerar la realización de pruebas y el autoaislamiento con una nueva aparición de alteración del gusto u olfato durante la pandemia de Covid-19.		



QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR OBSERVATIONAL COHORT AND CROSS-SECTIONAL STUDIES. (NIH).

**Spadera et al, Sudden olfactory loss as an early marker of Covid-19: a nationwide Italian survey, 2020, European Archives of Oto-rhino-laryngology, 9.**

CRITERIA	YES	NO	OTHER (Can not determine (CD); Not applicable (NA), Not reported (NR))
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	X		
2. Was the study population clearly defined? Se utilizaron tanto criterios de inclusion como de exclusion como por ejemplo que tuviesen una RT-PCR para SARS-Cov2 confirmatoria	X		
3. Was the participation rate of eligible people at least 50%?			CD
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			NR
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided? La muestra se recogió en ciertos días por médicos italianos, aunque la muestra era limitada por la situación pandémica.	X		
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(S) being measured?			CD
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed? Se seleccionaron pacientes que tenían una RT-PCR confirmatoria con anosmia/ageusia de nuevo inicio.	X		

8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)? La alteración del olfato y del gusto se dividió en distintos niveles subjetivos como pérdida total, pérdida moderada o parcial o no pérdida.	X		
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? El cuestionario es algo subjetivo aunque se hizo un análisis estadístico de este .	X		
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time? No se puede medir la anosmia/ageusia más de una vez una vez transcurrida la infección.	X		
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? Los resultados fueron objetivas por que se analizaron estadísticamente pero el método de obtención era mediante un cuestionario que es subjetivo y puede presentar sesgos.	X		
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?		X	
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			NR
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)? Tenían constancia de ciertas limitaciones como el recoger los datos por un cuestionario, pero debido a la situación pandémica no se tenía otra alternativa.			CD

<b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> )			
<b>Altin et al, Olfactory and gustatory abnormalities in COVID-19 cases, 2020, European Archives of Otorhinolaryngology, 7</b>			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a case-control study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b><i>In an well conducted case control study:</i></b>			<b><i>Does this study do it?</i></b>
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X Can't say	No
Selection of subjects			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations. El grupo control estaba formado por individuos sanos que tenían la misma distribución por edad y sexo que el grupo de estudio.	Yes X Can't say	No
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls. Criterios de exclusión para ambos grupos: fue que hubiesen presentado alteraciones del olfato y/o del gusto anteriormente por cualquier razón.	Yes X Can't say	No
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: 81 Controls: 40	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences. Si, una diferencia por ejemplo era la presentación de infección por SARS-Cov2 que se confirmó con una RT-PCR.	Yes X Can't say	No
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls.	Yes X Can't say	No

1.7	It is clearly established that controls are non-cases.	Yes X Can't say	No
ASSESSMENT			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment.	Yes Can't say	No Does not apply X
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way. Se utilizaron pruebas objetivas y validadas para ambos grupos.	Yes X Can't say	No
CONFOUNDING			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvo en cuenta que los pacientes del estudio eran hospitalizados y que podía ser una limitación pero era debido a la situación pandémica.	Yes X Can't say	No

STATISTICAL ANALYSIS			
1.11	Confidence intervals are provided.	Yes	No X

## Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? Los resultados pueden ser limitados por el tamaño muestral. Pero las pruebas fueron objetivas y la recogida de resultados por ende también.	High quality (++) X  Acceptable (+)  Unacceptable reject 0 –	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? Si debido a que la obtención de datos fue de manera objetiva	Yes X  Can't say	No
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? Estos resultados podrían extrapolarse a pacientes de la región hospitalizados pero podría no ser representativo de la población general.	Yes X	No
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above..		

<p>Las disfunciones olfativas y gustativas están fuertemente asociadas con la infección por SARS-Cov2. La hiposmia con o sin hipoageusia es potencialmente un indicador fiable de Covid-19 latente. La mayoría de los casos hasta el momento de escribir este artículo han presentado una disfunción olfativa temporal con restauración del olfato normal que ocurre de días a semanas después de que ha pasado el Covid-19. Aún no se ha aclarado qué porcentaje de casos se caracterizan por disfunción olfativa permanente y se necesitan estudios más detallados y a largo plazo al respecto. Los resultados de este estudio apoyan el argumento de que la hiposmia o la hipogeusia es un síntoma importante que se debe detectar en el contexto de la identificación de casos presintomáticos que pueden infectar a otros.</p>

<b>SIGN</b>		<b>Methodology Checklist 3: Cohort studies</b>	
Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i> <b>Lee et al, Prevalence and duration of Acute loss of smell or taste in COVID-19 patients, 2020, Infectious diseases, Microbiology and Parasitology, 6</b>			
Guideline topic:	Key Question No:	Reviewer:	
<b>Before</b> completing this checklist, consider: 1. 1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. 2. 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist..			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):  <b>Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.</b>			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b><i>In a well conducted cohort study:</i></b>	<b><i>Does this study do it?</i></b>		
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Selection of subjects			

1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. Había un solo grupo a estudio.	Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply X
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes	No X Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. En este estudio se buscaban pacientes que estuviesen ya infectados por SARS-Cov2.	Yes Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply X
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	0	

1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say	No <input type="checkbox"/>  Does not apply X
-----	---	---	---

ASSESSMENT			
1 .7	The outcomes are clearly defined.	Yes X  Can't say <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1 .8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Es un estudio en el que el análisis de los datos se hace de manera retrospectiva por lo que saben tanto la exposición de los pacientes como el resultado obtenido.	Yes  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
1 .9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. Se tiene en cuenta que la recogida de datos es subjetiva porque es un cuestionario además de que la muestra es limitada.	Yes X  Can't say	No  <input type="checkbox"/>
1 .10	The method of assessment of exposure is reliable. Las medidas de los resultados eran subjetivas y proporcionadas por los pacientes, los cuales pueden estar alterando el verdadero resultado. Aunque se hizo un análisis estadístico para valorar estos resultados.	Yes X  Can't say	No
1 .11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes  Can't say <input type="checkbox"/>	No X  Does not apply  <input type="checkbox"/>



1 .12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. No se puede medir más de una vez la anosmia y la ageusia una vez pasada la enfermedad.	Yes <input type="checkbox"/>  Can't say <input type="checkbox"/>	No  Does not apply X
CONFOUNDING			
1 .13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Se tuvieron en cuenta ciertas limitaciones como las que era un cuestionario subjetivo. Además se escogieron pacientes donde no habían presentado anteriormente anosmia o ageusia por otras razones.	Yes X  Can't say	No <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS			
1 .14	Have confidence intervals been provided?	Yes X	No
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2 .1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?  <i>Se intentó adaptar lo máximo posible pero debido a la situación pandémica tuvieron ciertas limitaciones que aunque se tuvieron en cuenta no se pudieron modificar.</i>	High quality (++)  Acceptable (+) X  Unacceptable—reject	
2 .2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes X  Can't say	No
2 .3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? Puede estar limitado a pacientes de esa región pero el tamaño muestral es amplio.	Yes X	No <input type="checkbox"/>
2 .4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.		

	<p>La anosmia y la ageusia parecen ser parte de síntomas y pistas importantes para el diagnóstico de COVID-19, particularmente en la etapa temprana de la enfermedad. La anosmia aguda o la ageusia deben reconocerse como síntomas importantes de la infección por COVID-19. Entre los pacientes con una gravedad de la enfermedad de asintomática a leve, la presencia de anosmia o ageusia puede ser una presentación diferencial importante para la sospecha y el diagnóstico de COVID. 19. Y estos síntomas pueden recuperarse en 3 semanas.</p>
--	---